

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE
DE LYON

Année 1980 - N. 77

LES AGENTS CHELATEURS
PHARMACOLOGIE
UTILISATIONS THÉRAPEUTIQUES
DANS LES INTOXICATIONS
PAR LES MÉTAUX LOURDS

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 16 septembre 1980

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Dominique CHARPIN
né le 31 mars 1955
à LYON





Digitized by the Internet Archive
in 2026

**ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE
DE LYON**

Année 1980 - N.77

**LES AGENTS CHELATEURS
PHARMACOLOGIE
UTILISATIONS THÉRAPEUTIQUES
DANS LES INTOXICATIONS
PAR LES MÉTAUX LOURDS**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 16 septembre 1980

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Dominique CHARPIN

né le 31 mars 1955

à LYON

ECOLE NATIONALE VÉTÉRAIRE

DE LYON

Année 1980 - 1981

LES AGENTS CHELATEURS
PHARMACOLOGIE
UTILISATIONS THÉRAPEUTIQUES
DANS LES INTOXICATIONS
PAR LES MÉTAUX LOURDS

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 15 septembre 1980

pour obtenir le Doctorat Vétérinaire



par

Dominique CHARPIN

né le 31 mars 1955

à LYON

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE
de LYON

DIRECTEUR : Monsieur le Professeur COTTEREAU

DIRECTEURS HONORAIRES : Messieurs les Professeurs TAPERNOUX,
FLORIO, FROGET

PROFESSEURS

Pharmacie et Toxicologie : M. LORGUE

Anatomie descriptive - Extérieur - Anatomie appliquée :
M. BARONE

Physiologie - Thérapeutique - Pharmacodynamie : M. BOST

Histologie - Embryologie - Anatomie Pathologique :
M. TISSEUR

Hygiène et industrie des Aliments d'Origine Animale :
M. CHANTEGRELET

Parasitologie et Maladies Parasitaires : M. EUZEBY

Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores - Législa-
tion Vétérinaire : M. FONTAINE

Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-
Cour : M. COTTEREAU

Technique chirurgicale - Pathologie de la Reproduction :
M. BERTRAND

Pathologie générale - Microbiologie - Immunologie :
M. OUDAR

Ethnologie - Zootechnie - Economie Rurale : M. FROGET

Botanique appliquée - Agronomie - Alimentation :
M. WOLTER

Physique et Chimie biologiques et médicales : M. DELATOUR

Maladies Contagieuses - Zoonoses - Législation Sanitaire :
M. JOUBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BOIVIN, DESCHANEL, CASTELLU, JEAN-BLAIN, LAPRAS,
Melle LAVAL, MM. LE NIHOUANNEN, PRAVE.

MAITRE DE CONFERENCES : M. FRANK

MAITRE ASSISTANT AGREGÉ : M. KECK

MAITRES-ASSISTANTS

MM. BELLI, Mme CHAUVE, Melle COURSAT, MM. DEMONT,
EUZÉBY, FAJ, GARNIER, GENREY, GOUY, LEGEAY, NEYRET,
Mme RACHAIL, M. RICHARD, CHOMEL, DENOIX, JAUSSAUD.

ASSISTANTS

MM. BENOIT, BEZEAUD, Mme CHAPPUIS, MM. CHARLET, FAUBLEE
FRENAY, Mme FOURNEL, MM. GENIN, HACHLER, LE FOURNIE, MAY,
NGO-TAN-HUNG, THIEVENAZ, THIEBAULT.

EXAMINATEURS DE LA THESE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur ROCHE de la Faculté
de Médecine

Premier Assesseur : Monsieur le Professeur LORGUE de
l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON

Deuxième Assesseur : Monsieur le Professeur LAPRAS de
l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON

L'Université Claude-Bernard (Médecine-Pharmacie) de
LYON et l'Ecole Nationale Vétérinaire de LYON déclarent
que les opinions émises dans les dissertations qui leur
sont présentées doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elles n'entendent pas leur donner ni
approbation ni improbation.

A MA FEMME

*Qu'elle trouve dans ce travail un modeste
témoignage de mon Amour.*

A MA MERE

En témoignage de mon affection.

A LA MEMOIRE DE MON PERE.

A Monsieur le Professeur ROCHE

Professeur à la Faculté de Médecine de LYON

*qui nous a accordé le grand honneur de
présider notre jury de thèse.*

Remerciements respectueux.

A Monsieur le Professeur LORGUE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de
LYON

*qui a bien voulu prendre en considération notre
travail.*

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur LAPRAS

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de
LYON

*qui nous a fait l'honneur de bien vouloir parti-
ciper à notre jury de thèse.*

Hommages respectueux.

A Monsieur le Maître Assistant Agrégé KECK

*qui nous a guidé et éclairé de ses conseils
dans l'élaboration de ce travail.*

*qu'il reçoive ici le témoignage de notre
vive reconnaissance pour son aide si précieuse.*

LES AGENTS CHELATEURS
PHARMACOLOGIE
UTILISATIONS THERAPEUTIQUES
DANS LES INTOXICATIONS PAR
LES METAUX LOURDS

P L A N

=====

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : DONNEES GENERALES	8
=====	
1 - <u>LA CHELATION</u>	8
1.1. Définitions	8
1.2. Importance et intérêt de la chélation	9
1.3. Caractères généraux des chélates	10
1.31 Liaisons impliquées dans la chélation	10
1.32 L'atome central	11
1.33 La stabilité des chélates	11
1.331 Constante de stabilité	11
1.332 Effet chélate	12
1.333 Facteurs influençant la stabilité	12
1.34 Déplacement mutuel des complexes	13
1.35 Solubilité des chélates.	14
2 - <u>LES AGENTS CHELATEURS</u>	16
2.1. Les acides polyaminocarboxyliques	16
2.11 L'E.D.T.A. et ses sels	16
2.12 Dérivés de l'E.D.T.A.	19
2.2. Les dérivés soufrés	20
2.21 Les dithiols :	20
2.211 Le dimercaptopropanol	20
2.212 Autres dithiols	22
2.22 Les monothiols	22
2.221 La pénicillamine	22
2.222 Autres monothiols	25
2.23 Les thiones	25

	<u>Pages</u>
2.3. Autres agents chélateurs	25
2.31 La Déféroxamine	25
2.32 L'acide ascorbique	25
2.33 Les tétracyclines	26
3 - <u>ACTIONS BIOLOGIQUES GÉNÉRALES DES AGENTS CHELATEURS</u>	27
3.1. Action générale sur les métaux	27
3.2. Action sur les systèmes enzymatiques	28
CHAPITRE II : METABOLISME DES AGENTS CHELATEURS =====	31
1 - <u>METABOLISME DU CALCITETRACEMATE DISODIQUE</u>	31
1.1. Absorption	31
1.11 Absorption par voie orale	31
1.12 Absorption par la peau et les poumons	32
1.13 Absorption après administration par voie parentérale	33
1.2. Distribution	34
1.21 Transport sanguin	34
1.22 Répartition dans l'organisme	34
1.3. Biotransformation	35
1.4. Elimination	35
1.41 Voie et vitesse d'élimination	35
1.42 Mécanisme de l'élimination rénale	37
2 - <u>METABOLISME DU DIMERCAPROL</u>	41
2.1. Absorption	41
2.11 Absorption percutanée	41
2.12 Absorption après administration par voie parentérale	41
2.2. Distribution	42
2.3. Biotransformation	42

	<u>Pages</u>
2.4. Elimination	43
2.41 Elimination urinaire	43
2.42 Elimination biliaire	43
3 - <u>METABOLISME DE LA PENICILLAMINE</u>	45
3.1. Absorption	45
3.2. Distribution	45
3.3. Biotransformation	45
3.4. Elimination	46
CHAPITRE III : L'ACTION DETOXIFIANTE DES AGENTS CHELATEURS	
=====	
ET LEUR UTILISATION PRATIQUE	49
=====	
1 - <u>INTOXICATION PAR LE PLOMB</u>	49
1.1. Rappels succincts sur l'intoxication saturnine	49
1.11 Métabolisme du plomb	49
1.12 Action thioloprive du plomb	50
1.13 Symptomatologie de l'intoxication saturnine	50
1.131 chez les bovins	50
1.132 chez le cheval	51
1.133 chez le chien	51
1.2. Action détoxifiante des agents chélateurs	52
1.21 Action détoxifiante du Ca-E.D.T.A.	52
1.211 Importance de l'action détoxifiante de l'E.D.T.A.	52
1.212 Lieu d'action de l'E.D.T.A.	54
1.213 Facteurs influençant l'action de l'E.D.T.A.	56
1.2131 Influence de la précocité du traitement	56
1.2132 Influence de la dose d'E.D.T.A. utilisée	56
1.2133 Influence de la durée du traitement	56

	<u>Pages</u>
1.22 Action détoxifiante du B.A.L.	57
1.23 Action détoxifiante de la D. Pénicillamine.	59
1.3. Utilisation thérapeutique des agents chélateurs	60
1.31 Les préparations commerciales	60
1.311 L'E.D.T.A.	60
1.312 Le B.A.L.	61
1.313 La pénicillamine	61
1.32 L'efficacité clinique des agents chélateurs	61
1.321 Le Ca-E.D.T.A.	61
1.3211 Chez les petits animaux	61
1.3212 Chez les grands animaux	64
1.322 Le B.A.L.	67
1.323 La pénicillamine	68
1.33 Utilisation pratique des agents chélateurs	69
1.331 chez les grands animaux	69
1.332 Chez le chien	70
1.34 Utilisation du Ca-E.D.T.A. dans le diagnostic de l'intoxication saturnine	71
 2 - <u>INTOXICATION PAR LES COMPOSES ARSENICAUX</u>	 74
2.1. Action détoxifiante du B.A.L.	74
2.11 Bases de cette action	74
2.12 Limites de l'action détoxifiante du B.AL.	76
2.2. Utilisation thérapeutique du B.A.L.	76
 3 - <u>INTOXICATION MERCURIELLE</u>	 78
3.1. Action du B.A.L.	78
3.2. Action des autres agents chélateurs	79
 4 - <u>INTOXICATION PAR LES AUTRES METAUX LOURDS</u>	 80

	<u>Pages</u>
CHAPITRE IV : TOXICITE DES AGENTS CHELATEURS =====	81
1 - <u>TOXICITE DU Ca-E.D.T.A.</u>	81
1.1. Les doses toxiques	81
1.2. Symptomatologie	82
1.21 Données expérimentales	82
1.22 Données cliniques	83
1.221 Symptômes observés chez l'homme	83
1.222 Symptômes observés chez l'animal	85
1.3. Etude des lésions et de leur pathogénie	87
1.31 L'atteinte rénale	87
1.311 Lésions rénales	87
1.3111 chez l'homme	87
1.3112 chez l'animal	87
1.312 Altérations de la fonction rénale	89
1.313 Pathogénie de l'atteinte rénale	90
1.32 Atteinte du tube digestif	94
1.321 Lésions du tube digestif	94
1.3211 Lésions macroscopiques	94
1.3212 Lésions microscopiques	95
1.3213 Lésions en microscopie électronique	95
1.322 Altérations de la fonction digestive	96
1.323 Pathogénie	97
1.33 Atteintes des autres organes.	99
2 - <u>TOXICITE DU B.A.L.</u>	100
2.1. Toxicité chez l'homme	100
2.2. Toxicité chez l'animal	101
2.21 Doses toxiques	101
2.22 Symptômes d'intoxication	102
2.23 Perturbations biochimiques	103
2.24 Lésions	103
2.25 Pathogénie	103

	<u>Pages</u>
3 - <u>TOXICITE DE LA PENICILLAMINE</u>	105
3.1. Toxicité chez l'animal	105
3.2. Toxicité chez l'homme	106
3.21 Réactions d'hypersensibilité	106
3.22 Accidents digestifs	106
3.23 Accidents rénaux	106
3.24 Accidents divers.	106
 CONCLUSIONS =====	 108
 BIBLIOGRAPHIE =====	 111

I N T R O D U C T I O N

=====

L'action toxique des métaux lourds provient, en général, de leur aptitude à se combiner à des groupements chimiques endogènes qui sont indispensables à certaines fonctions physiologiques. Très souvent ces groupements sont des fonctions thiols et on parle alors de métaux thiolo-privés.

Les antidotes spécifiques des métaux lourds doivent être capables de former avec ces derniers des complexes stables, non toxiques et facilement éliminés par l'organisme. Ces antidotes doivent présenter une très forte affinité pour l'élément toxique de manière à pouvoir "arracher" celui-ci de ses sites de fixation tissulaire, ce qui permet alors une action thérapeutique optimale.

Ces conditions sont relativement bien remplies par certaines substances que l'on nomme agents chélateurs.

En médecine vétérinaire, parmi les intoxications par les métaux lourds, l'intoxication par le plomb est de loin la plus fréquente.

De plus, c'est celle qui répond le mieux à l'emploi des agents chélateurs et notamment de l'E.D.T.A.

L'intoxication saturnine et l'E.D.T.A. occuperont donc une place importante dans notre étude.

Avant d'aborder le métabolisme des agents chélateurs, leur action détoxifiante et leur emploi thérapeutique dans les intoxications par les métaux lourds et enfin leur toxicité, il nous faut fournir quelques données générales sur la chélation et les agents chélateurs.

CHAPITRE I :

=====

DONNEES GENERALES

=====

Dans ce premier chapitre, après avoir défini la chélation et ses caractères fondamentaux, nous verrons quels sont les agents chélateurs que l'on peut employer puis nous insisterons sur certaines de leurs actions biologiques fondamentales.

1 - LA CHELATION

1.1. DEFINITIONS

On désigne sous le terme de chélation le processus de formation d'un chélate.

Un chélate est un complexe hétérocyclique, en général très stable, établi entre un atome central en général métallique et une ou plusieurs molécules organiques.

- faisant intervenir au moins deux liaisons entre la molécule organique et l'atome métallique central.
- caractérisé par une perte de la réactivité chimique et biologique habituelle de cet atome.

La molécule organique entrant dans ce complexe est nommée agent chélateur.

Les atomes ou groupements d'atomes de l'agent chélateur qui établissent des liaisons interatomiques avec l'atome métallique sont appelés ligands ou donneurs. On parle d'atomes donneurs car ils fournissent le plus souvent le doublet électronique de liaison. Par extension, le terme de ligand est souvent employé pour désigner la molécule chélatrice entière.

Le terme de chélate a été créé en 1920 par MORGAN et DREW à partir du grec "chelein" qui signifie "pince de crabe" pour illustrer le fait que l'atome central est emprisonné par l'agent chélateur à la manière d'un crustacé qui étreint sa proie avec ses pinces (87).

1.2. IMPORTANCE ET INTERET DE LA CHELATION

L'importance du phénomène de chélation est considérable : il intervient dans de nombreux processus biologiques naturels ; il est à l'origine de multiples applications industrielles, analytiques et surtout médicales.

Les molécules biologiques à structure de chélate sont nombreuses dans le règne animal et végétal : hémoglobine, coenzymes hématiniques, chlorophylle, ...

La chélation possède des applications dans des domaines biologiques variés, en particulier :

- sur le plan analytique, la chélation est la base de nombreuses méthodes d'identification et de dosage : c'est la complexométrie notamment.

- sur le plan toxicologique, le mécanisme d'action de divers toxiques, dont les métaux lourds, s'explique par des phénomènes de chélation avec des ligands endogènes.

- sur le plan thérapeutique, certains agents anti-infectieux et anti-parasitaires exercent leur activité spécifique sur des agents pathogènes par des phénomènes de chélation.

Ainsi l'usage en thérapeutique antitoxique des agents chélateurs n'est qu'un des nombreux champs d'application de ceux-ci.

1.3. CARACTERES GENERAUX DES CHELATES

Sans vouloir traiter ici de façon exhaustive les propriétés des chélates, il nous faut cependant insister sur certains de leurs caractères fondamentaux.

1.31 Liaisons impliquées dans la chélation

Nous avons vu que l'atome central est uni au ligand par au moins deux liaisons interatomiques. Selon le nombre de ces liaisons, on distingue plusieurs types de chélateurs :

- chélateurs bidentés qui contractent deux liaisons
- chélateurs tridentés qui contractent trois liaisons
- chélateurs tétradentés qui contractent quatre liaisons, et ainsi de suite.

Ces liaisons peuvent être de trois types :

- liaison covalente
- liaison ionique ou électrostatique
- liaison de coordinance ou dative.

La liaison de coordinance est de loin la plus fréquente et la plus spécifique des chélates.

Dans ce type de liaison, le ligand joue le rôle de donneur car c'est lui qui fournit le doublet électronique de liaison. L'atome métallique joue le rôle de receveur ou accepteur.

En réalité, les différences de taille et d'électro-négativité entre les atomes font que tous les intermédiaires entre ces trois types de liaisons peuvent être rencontrés ; dans la plupart des cas, les liaisons impliquées possèdent donc un certain degré de polarité.

1.32 L'atome central

L'atome métallique central est emprisonné dans une molécule qui se referme sur lui. Il perd ainsi, nous l'avons dit, la réactivité chimique et biologique qu'il possède à l'état libre.

Cette caractéristique des métaux chélatés est fondamentale pour nous car c'est elle qui permet d'expliquer la diminution voire la disparition totale du pouvoir toxique des métaux une fois qu'ils ont été captés par les agents chélateurs.

1.33 La stabilité des chélates

La stabilité des chélates est une de leurs propriétés essentielles. On la quantifie par la constante de stabilité.

1.331 Constante de stabilité

La formation d'un chélate peut s'exprimer par la réaction équilibrée :



M : métal

L : ligand

L'application de la loi d'action de masse permet de définir une constante de formation du chélate :

$$K = \frac{(ML_n)}{(M)(L)^n}$$

C'est cette constante K que l'on nomme constante de stabilité absolue du chélate. Elle quantifie l'affinité du ligand pour l'atome métallique.

Un chélate sera d'autant plus stable que sa constante de stabilité K ou le logarithme de cette constante $pK = \log K$ sera plus élevé.

1.332 Effet chélate

Les chélates constituent un type particulier de complexes qui s'opposent aux complexes simples qui ne font intervenir qu'une seule liaison entre l'agent complexant et l'atome métallique. Si M désigne un métal et L un ligand, on peut représenter symboliquement un chélate par la formule (I) et un complexe simple par la formule (II).



(I) chélate



(II) Complexe simple

De par sa structure cyclique, le chélate (I) est beaucoup plus stable que le complexe (II). Cette stabilité particulière est connue sous le nom d'"effet chélate".

1.333 Facteurs influençant la stabilité

Ces facteurs sont nombreux ; rappelons simplement ceux qui nous intéressent le plus directement :

- les cations métalliques di ou trivalents (Cu, Pb, Hg) et les métalloïdes (As) forment des chélates plus stables que les métaux alcalins (K, Na) et alcalino-terreux (Ca, Mg).
- la stabilité diminue quand le nombre de molécules chélatrices augmente : les chélates 1 : 1, c'est-à-dire une molécule chélatrice pour un atome central sont donc les plus stables.

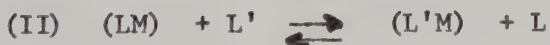
- la stabilité est maximale lorsque les atomes donneurs sont à la fois O et N, un peu plus accessoirement S.
- la stabilité est maximale pour les cycles pentagonaux et hexagonaux pour lesquels les tensions résultant des angles de liaisons interatomiques sont minimales.
- la stabilité augmente avec le nombre de liaisons contractées donc avec le nombre d'hétérocycles formés.
- la stabilité est d'autant meilleure que le PH du milieu est plus basique.

1.34 Déplacement mutuel des complexes

Des phénomènes de compétition peuvent s'exercer entre deux cations métalliques pour un même agent chélateur et, à l'inverse, entre deux agents chélateurs pour un même métal. Ceci peut s'exprimer par les deux réactions équilibrées (I) et (II) où

M et M' désignent des métaux

L et L' désignent des ligands



Le déplacement de ces équilibres dépend de la concentration en métaux ou en ligands mais aussi des constantes de stabilité des différents chélates.

Si le métal M' a une plus grande affinité pour le ligand L que le métal M, l'équilibre (I) sera déplacé vers la droite. De même, si le ligand L a une plus grande affinité pour le métal M que le ligand L', l'équilibre (II) sera déplacé vers la droite.

Ce phénomène de déplacement mutuel est capital pour l'emploi thérapeutique des agents chélateurs dans les intoxications aux métaux lourds.

Il faut en effet choisir un ligand possédant une très forte affinité pour le métal toxique et des affinités très faibles pour les autres métaux. Ceci n'est pratiquement jamais réalisé car presque aucun agent chélateur n'est spécifique d'un seul métal. La chélation du métal toxique, nous le verrons, risque de s'accompagner de celle de métaux endogènes.

D'autre part, de très nombreuses molécules biologiques sont douées de propriétés chélatrices. Pour arracher un métal toxique de ses sites de fixation, l'agent chélateur doit donc posséder une affinité pour ce métal supérieure à celle des molécules chélatrices endogènes.

1.35 Solubilité des chélates

Parmi les propriétés physiques des chélates, l'une est particulièrement importante : c'est leur solubilité. Elle permet de distinguer trois types de chélates :

- chélates hydrosolubles dont la molécule possède un caractère ionisé
- chélates liposolubles
- chélates insolubles

L'hydrosolubilité permet une élimination facile par voie rénale. Il faut donc, dans le traitement des intoxications par les métaux lourds, employer des agents chélateurs dont les chélates sont hydrosolubles. La liposolubilité permet un franchissement aisé des membranes biologiques lipoprotéiniques. Un agent chélateur liposoluble pourra donc mieux accéder aux sites intracellulaires de fixation du métal toxique. Mais le chélate liposoluble d'un métal toxique peut s'avérer être plus toxique que le métal libre puisque la forme chélatée peut permettre une pénétration plus facile dans les cellules et ainsi permettre une accumulation de métal toxique dans certains organes cibles.

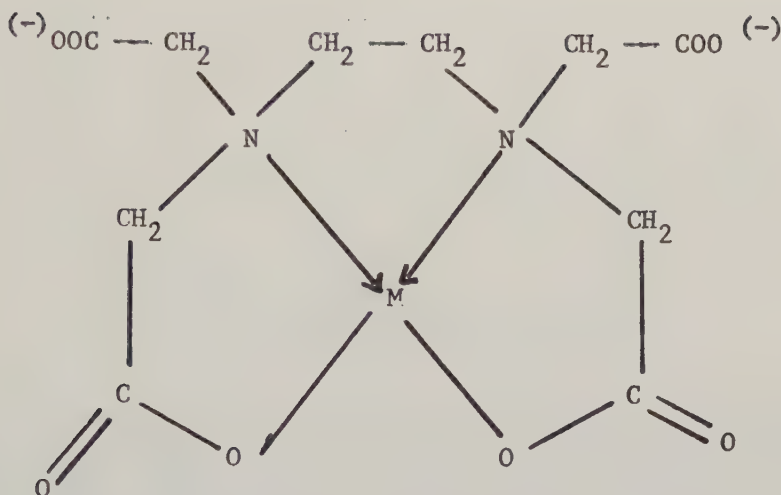
Cette étude succincte des caractères fondamentaux des chélates nous indique que les agents chélateurs doivent remplir un certain nombre de conditions pour pouvoir être utilisés dans les intoxications aux métaux lourds :

- l'agent chélateur doit présenter une très forte affinité pour l'élément toxique et une affinité aussi faible que possible pour les métaux endogènes
- le chélate formé doit présenter une stabilité importante
- ce chélate doit être hydrosoluble donc ionisé pour pouvoir être éliminé par la voie la plus rapide, c'est-à-dire la voie rénale.

On peut ajouter à ces conditions deux autres exigences :

- la toxicité de l'agent chélateur doit être nulle ou tout au moins aussi faible que possible.
- l'agent chélateur ne doit pas être métabolisé dans l'organisme ou avoir un métabolisme suffisamment lent pour lui permettre d'exercer son action détoxifiante.

Si aucune substance ne répond parfaitement à ces conditions, certains agents chélateurs les remplissent assez bien pour pouvoir être utilisés.



Tab. II : Chélate EDTA/Métal quadridenté
(M : métal)

Dans ce chélate l'E.D.T.A. établit avec le métal quatre liaisons : deux liaisons de coordination avec l'atome d'azote et deux ioniques avec l'oxygène de la fonction carboxylique.

On connaît également des chélates hexadentés de l'E.D.T.A. notamment avec le calcium : les deux groupements carboxyliques libres du chélate quadridenté viennent se lier à l'ion calcium de part et d'autre du plan formé par le chélate tétradenté (40).

In vivo, les chélates formés sont en général quadridentés, ce qui laisse libres deux fonctions carboxyliques qui, à l'état ionisé, assurent une hydrosolubilité importante.

Des méthodes spectrophotométriques, polarographiques et potentiométriques permettent de calculer les constantes de stabilité des complexes que forme l'E.D.T.A. avec différents ions (46) (88)

Métal	Cr ⁺⁺⁺	Cu ⁺⁺	Pb ⁺⁺	Zn ⁺⁺	Ca ⁺⁺	Sr ⁺⁺	Na ⁺
pK	24	18,38	18,2	16,58	10,59	8,63	1,66

Tableau III : VALEURS DE pK D'APRES
SCHWARZENBACH (46) (88)

Le tableau III nous montre que l'EDTA possède une affinité assez grande pour le calcium. Ceci explique pourquoi l'administration rapide par voie intra-veineuse de sel disodique de l'E.D.T.A. provoque une tétanie hypocalcémique (44) (46) (58). L'injection lente de la même substance à un individu à calcémie normale ne provoque pas de symptômes d'hypocalcémie en raison de la disponibilité des réserves calciques extracirculatoires (58) ; ainsi, l'administration lente de Na₂ E.D.T.A. pendant plusieurs jours entraîne la mobilisation du calcium osseux et son élimination urinaire sous forme de chélate avec l'E.D.T.A. sans modification de la calcémie (110).

Pour éviter cette chélation du calcium corporel, on utilise un complexe calcique de l'E.D.T.A. dont l'injection intra-veineuse à des doses relativement élevées n'a de répercussion ni sur la calcémie, ni sur la teneur calcique du corps tout entier (46) (58) (77).

Ce chélate calcique disodique est appelé calciédétate de sodium ou tétracémate calcique ou versénate calcique. On peut le symboliser par CaNa₂ E.D.T.A. ou plus simplement Ca-E.D.T.A. Le tableau III indique que le plomb et le cuivre possèdent des affinités pour l'E.D.T.A. qui sont près de 10⁸ fois supérieures à celles du calcium.

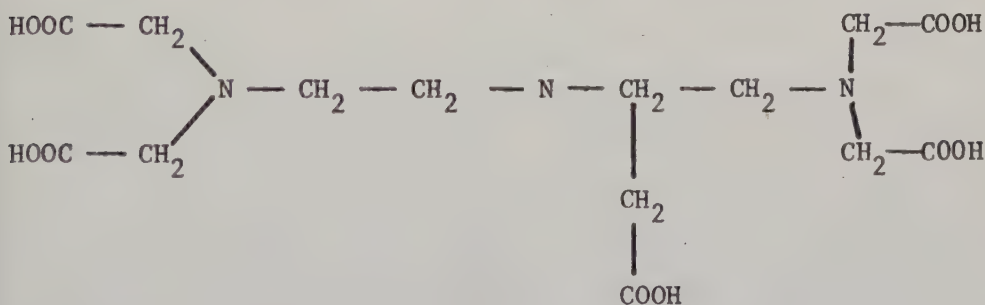
Ils peuvent donc remplacer le calcium au sein du chélate calcique pour former des complexes non toxiques, ionisés et donc facilement éliminables.

Le calciédétate de sodium semble donc un agent chélateur très intéressant dans les intoxications par des métaux lourds tels que le plomb et le cuivre.

2.12 Dérivés de l'E.D.T.A.

Parmi les acides polyaminocarboxyliques, certains dérivés de l'E.D.T.A. sont parfois utilisés en médecine humaine car ils forment des chélates plus stables avec certains métaux. Ces dérivés sont souvent encore expérimentaux et les essais cliniques en médecine vétérinaire font défaut.

Nous ne citerons donc que le principal d'entre eux le D.T.P.A. ou acide diéthylène triamine pentaacétique.



D.T.P.A.

Le D.T.P.A. possède une affinité un peu supérieure à l'E.D.T.A. pour la plupart des métaux lourds (40), pour le reste ses propriétés sont très voisines de celles de l'E.D.T.A.

Il est surtout utilisé dans les intoxications par des métaux radioactifs (58).

2.2. LES DERIVES SOUFRES

La toxicité de nombreux métaux résulte de leur caractère thioloprive, il est donc logique que la thérapeutique chélatrice ait fait appel à des agents chélateurs soufrés. On peut ranger ces composés en trois catégories :

- les dithiols comme le dimercaptopropanol
- les monothiols comme la pénicillamine
- les thiones

2.21 Les dithiols

2.211 Le dimercaptopropanol

Le dimercaptopropanol ou dimercaprol ou dithiopropanol a été découvert par STOCKEN et THOMPSON en 1945 en Angleterre lors de recherches entreprises pour découvrir un antidote efficace contre la Lewisite. La Lewisite est un gaz de combat datant de la première guerre mondiale et dont la haute toxicité est due à l'arsenic et à son caractère thioloprive. Ceci explique que le dimercaptopropanol soit aussi appelé British Anti-Lewisite ou B.A.L.

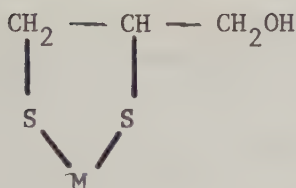


B.A.L. ou DIMERCAPTOPROPANOL

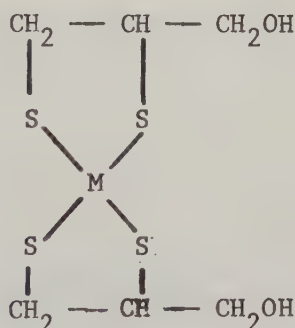
Le B.A.L. est un liquide huileux, visqueux, incolore, limpide dont l'odeur est typique des mercaptans. Il n'est soluble dans l'eau que jusqu'à des concentrations de 6 à 7 p. 100 (58) (79) (93). Sa solubilité dans les huiles végétales et divers autres solvants organiques est par contre nettement plus grande. En raison de l'instabilité des solutions aqueuses, on utilise habituellement des solutions de B.A.L. dans l'huile d'arachide addition-

née de 20 p. 100 de benzoate de benzyle pour accroître la stabilité de la préparation (37) (58).

Le B.A.L. a une affinité particulièrement marquée pour l'arsenic, mais il forme également des chélates avec le cuivre, le mercure, le plomb. Deux types de chélates peuvent être formés : l'un fait intervenir une molécule de dimercaprol par atome coordinant (chélate 1 : 1), l'autre deux (chélate 2 : 1) (37) (40).



Chélate 1 : 1



Chélate 2 : 1

Au pH physiologique, le chélate 1 : 1 est électriquement neutre donc peu hydrosoluble à la différence du chélate 2 : 1 qui est ionisé du fait d'un caractère légèrement acide des fonctions OH (40).

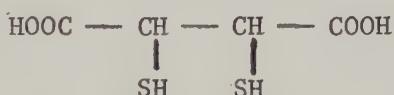
Néanmoins, l'hydrosolubilité des chélates formés est globalement inférieure à celle des chélates obtenus avec l'E.D.T.A.

Le B.A.L. possède, nous le verrons, une toxicité non négligeable ; aussi d'autres dithiols ont été étudiés.

2.212 Autres dithiols :

Le 2-3-dimercaptopropanol O-glucoside ou B.A.L.-glucoside présente un caractère beaucoup plus ionisé et donc beaucoup plus hydrosoluble que le B.A.L. Les travaux réalisés sur ce produit mettent en évidence une toxicité très inférieure à celle du B.A.L., une efficacité certaine dans les intoxications par la Lewisite et la possibilité de l'administration par voie intraveineuse (36).

L'acide dimercaptosuccinique est un dithiol intéressant pour les intoxications par l'arsenic, le plomb, le mercure.



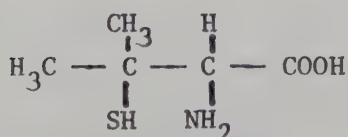
ACIDE DIMERCAPTOSUCCINIQUE

Il forme des chélates fortement ionisés et rapidement éliminés et sa toxicité est environ trente fois moindre que celle du dimercaprol (70) Malheureusement, les références font défaut pour son utilisation en médecine vétérinaire.

2.22 Les monothiols

2.221 La pénicillamine

La pénicillamine est la β, β - diméthylcystéine.



PENICILLAMINE

Cet acide aminé soufré doit son nom au fait que c'est un produit de dégradation par hydrolyse acide de la pénicilline.

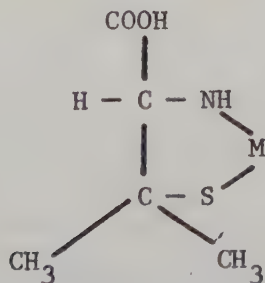
C'est une poudre blanche soluble dans l'eau. La molécule comporte un atome de carbone asymétrique, il existe donc deux formes : la D et la L-pénicillamine qui ne se différencient que par la stéréo-configuration des molécules et non par leur pouvoir optique sur la lumière polarisée (69) (85).

Ces deux stéréo-isomères possèdent la même activité chélatrice mais la forme D est beaucoup moins toxique que la forme L.

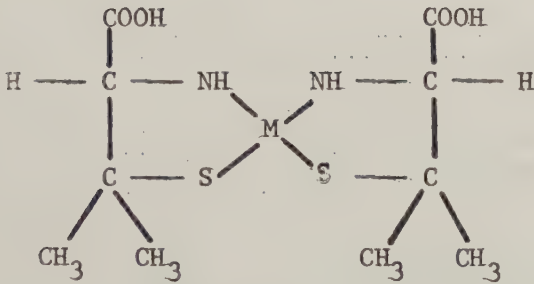
La préparation de la pénicillamine par synthèse à partir de DL valine fournit un mélange des deux isomères, on lui préfère donc l'hydrolyse acide de la pénicilline G qui donne de la D pénicillamine pure (2) (69) (95).

Le pouvoir chélateur de la pénicillamine est surtout net vis-à-vis du mercure, du cuivre, du zinc et du plomb.

Avec ces métaux elle forme des chélates de type 1 : 1 et 2 : 1.



CHELATE 1 : 1 DE LA PENICILLAMINE



CHELATE 2 : 1 de la PENICILLAMINE

La présence de deux fonctions carboxyliques libres assure une ionisation de la molécule de chélate 2 : 1 et donc son hydrosolubilité.

Il semble que la fonction acide puisse intervenir dans le mécanisme de la chélation de certains métaux en particulier du plomb et du mercure (51) (74).

Les chélates formés sont stables ; les chélates 2 : 1 encore plus que les chélates 1 : 1 comme en témoignent les valeurs de pK :

METAG	Hg ⁺⁺	Cu ⁺⁺	Zn ⁺⁺	Pb ⁺⁺
pK du chélate 1:1	17,5	16,5	10,0	13,0
pK du chélate 2:1	23,5	21,7	18,9	17,3

VALEURS DU pK DES CHELATES DE LA DL PENICILLAMINE

D'APRES KUCHINSKAS E.J. ET ROSEN Y. (74)

La pénicillamine a des applications nombreuses surtout en médecine humaine. Elle est notamment employée dans la maladie de Wilson, affection métabolique due à une déficience de la fixation du Cuivre par manque de céruloplasmine (95).

Nous verrons que son utilisation en médecine vétérinaire

mériterait d'être développée.

2.222 Autres monothiols ;

- La N-acétyl-pénicillamine est un dérivé de la pénicillamine de toxicité réduite et plus active que la pénicillamine sur les intoxications mercurielles.

- Le thiomalate de sodium est parfois utilisé dans les intoxications par l'arsenic.

2.23 Les thiones :

Parmi les thiones un seul composé mérite d'être cité : la dithizone ou diphénylthiocarbazone qui a été proposée dans le traitement de l'intoxication par le thallium sans que son efficacité clinique soit prouvée (8).

2.3. AUTRES AGENTS CHELATEURS

2.31 La déféroxamine

Cette substance de structure complexe est isolée à partir de son chélate naturel ferrique extrait de *Streptococcus pilosus*.

La déféroxamine présente une affinité très grande pour le fer avec lequel elle forme un chélate hexadenté, très stable ($pK = 31$) et très hydrosoluble (58). Elle est utilisée en médecine humaine dans le traitement de l'intoxication aiguë par le fer et plus fréquemment dans certaines maladies de stockage du fer. Son intérêt en médecine vétérinaire est faible.

2.32 L'acide ascorbique

Par ses deux -OH énoïques, la vitamine C est capable de former des chélates, en particulier avec le plomb. Son utilisation comme thérapeutique chélatrice adjuvante peut donc être envisagée.

2.33 Les tétracyclines :

Les tétracyclines dont les propriétés chélatrices sont bien connues semblent donner de bons résultats lorsqu'on les associe à des chélateurs classiques dans les intoxications par le plomb.

Parmi les agents chélateurs, le B.A.L., la D-pénicillamine et surtout le calcitétracémate disodique apparaissent les plus intéressants en médecine vétérinaire, pour le traitement des intoxications aux métaux lourds. Il nous faut maintenant insister sur certaines de leurs actions biologiques générales.

3 - ACTIONS BIOLOGIQUES GENERALES DES AGENTS CHELATEURS

Les agents chélateurs lorsqu'ils sont introduits dans un organisme vont exercer leur pouvoir chélateur sur tout métal disponible pour lequel ils ont quelque affinité. Comme de nombreux métaux endogènes jouent un rôle dans les systèmes enzymatiques, on peut craindre que ces derniers soient perturbés.

3.1. Action générale sur les métaux

Les agents chélateurs ne sont en général pas spécifiques d'un seul métal.

L'administration de calciédétate de sodium par exemple, conduit à la chélation de tout métal à deux conditions :

- premièrement le métal doit avoir une plus grande affinité pour l'E.D.T.A. que le calcium, ce que les valeurs des constantes de stabilité permettent de prévoir ;
- deuxièmement le métal doit être accessible et disponible pour le versénate. Il faut donc que les aires de distribution corporelle du Ca E.D.T.A. et du métal se superposent au moins partiellement et que le métal ne soit pas lié à un ligand corporel de façon trop étroite.

Alors que l'intoxication au Pb, nous le verrons, est combattue de façon fructueuse par le Ca-E.D.T.A., l'intoxication mercurielle, elle, ne répond que faiblement au traitement par le CaNa_2 E.D.T.A.

Comme le mercure a une affinité pour l'E.D.T.A. un peu plus grande que celle du calcium, deux hypothèses peuvent être formulées : soit le Ca-E.D.T.A. n'atteint pas les aires de distribution corporelle du mercure, soit les ligands corporels (dans ce cas ce sont des groupements thiols) lient le mercure trop solidement.

La superposition des aires de distribution corporelle du métal et de l'agent chélateur n'est pas toujours nécessaire. L'action du Ca-E.D.T.A. sur le plomb, nous le verrons, est en fait indirecte : l'E.D.T.A. chélate le plomb libre extracellulaire, ce qui rompt l'équilibre entre les concentrations de plomb extracellulaire et intracellulaire. Il en résulte un appel de plomb du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire.

Les conditions de l'action chélatrice *in vivo* de l'E.D.T.A. que nous avons citées s'appliquent non seulement aux métaux toxiques mais aussi aux métaux endogènes.

Ainsi, l'administration intraveineuse continue ou intrapéritonéale de manière répétée de Ca-E.D.T.A. provoque une augmentation considérable de l'élimination urinaire de zinc. Les concentrations urinaires d'autres métaux tels que cadmium, manganèse, plomb, fer, cuivre, vanadium augmentent également mais à un degré moindre (33) (89).

Cette chélation de métaux endogènes a des conséquences sur certains systèmes enzymatiques.

En effet, certains métaux se comportent comme des activateurs enzymatiques en se fixant sur certains sites spécifiques d'enzymes particulières, qui, pour cette raison, sont appelées des métalloenzymes. Par chélation de ces métaux endogènes essentiels, les agents chélateurs peuvent donc inhiber différents métalloenzymes.

3.2. ACTION SUR LES SYSTEMES ENZYMATIQUES

L'action inhibitrice de métalloenzymes que possèdent les agents chélateurs, a un double intérêt :

- intérêt analytique : c'est une méthode d'étude et de dosage enzymatique.
- intérêt toxicologique : la pathogénie de la toxicité des agents chélateurs fait appel à ce type d'action.

Cette action sur les systèmes enzymatiques est bien connue pour le B.A.L. qui inhibe in vitro de nombreux métalloenzymes : polyphénoloxydase, anhydrase carbonique, catalase, peroxydase, hexokinase ... (14) (127).

Ces inhibitions sont bien dues à des phénomènes de chélation car l'inhibition de la polyphénoloxydase peut être levée par addition de CuSO_4 et celle de l'hexokinase par addition de MgCl_2 ; c'est-à-dire en apportant les métaux dont ces enzymes dépendent (14) (127).

Les agents chélateurs peuvent aussi inhiber des enzymes sans que les concentrations en métaux ne varient. Des complexes ternaires : enzyme - métal - chélateur peuvent en effet se former.

Par exemple l'E.D.T.A., le D.T.P.A. et la pénicillamine peuvent inhiber in vitro l'anhydrase carbonique érythrocytaire bovine B (26).

Le marquage de cet enzyme au Zn^{65} montre que l'inhibition est due à la mobilisation du zinc enzymatique par les agents chélateurs. L'inhibition se fait en deux temps : une composante rapide, quasi immédiate, attribuée à la formation d'un complexe ternaire enzyme - Zn - chélateur, suivie par une composante lente due à la dissociation de ce complexe (26).

Ces inhibitions enzymatiques se produisent aussi in vivo :

Le B.A.L. in vivo potentialise l'effet hypotenseur de la bradykinine, cette potentialisation est attribuée à une inhibition par le dimercaprol de la carboxypeptidase, métalloenzyme qui détruit la bradykinine (58).

L'action de l'E.D.T.A. sur le métabolisme du collagène est plus intéressante encore car elle est invoquée dans la pathogénie de la néphrotoxicité du versénate. ARONSON et ROGERSON (12) notent que l'injection intra-veineuse lente de Ca-E.D.T.A. chez le rat produit une nette augmentation de l'excrétion urinaire d'hydroxyproline. Cette excrétion est accrue d'environ deux fois pendant les douze premières heures et de près de six fois entre

la trente-sixième et la quarante-huitième heure par rapport à l'excrétion avant le début de l'injection. D'autres expériences confirment ce résultat (7). On considère qu'une augmentation de l'excrétion d'hydroxyproline de deux à trois fois par rapport à la normale indique une anomalie cliniquement significative dans le métabolisme du collagène. Ici, avec une augmentation de près de six fois, on peut donc dire que le Ca-E.D.T.A. altère le métabolisme du collagène.

Cette altération est due à la chélation d'un ou plusieurs métaux indispensables au métabolisme normal du collagène car le Cr-E.D.T.A., chélate très stable, ne provoque, lui, aucune augmentation de l'excrétion urinaire de l'hydroxyproline.

L'hydroxyproline retrouvée dans l'urine provient de la dégradation du collagène et non d'une inhibition de la synthèse de ce dernier comme le montrent des expériences au cours desquelles on administre à des rats de l'hydroxyproline marqué au C^{14} puis quelques temps après du Ca-E.D.T.A. (12). Le dosage d'autres acides aminés dans l'urine indique que seuls les acides aminés du collagène semblent intéressés. Cette dégradation du collagène se produit parallèlement à une augmentation de l'activité enzymatique lysosomale, sans que l'on sache si les deux phénomènes sont liés (102).

CHAPITRE II :

=====

LE METABOLISME DES AGENTS CHELATEURS

=====

L'emploi thérapeutique rationnel des agents chélateurs nécessite la connaissance de leur pharmacocinétique car c'est elle qui permet le choix des voies et des fréquences d'administration et qui conditionne en partie leur efficacité.

Ce métabolisme, comme celui de tout médicament, est influencé par le degré d'ionisation des molécules qui a une grande importance pour les transferts à travers les membranes biologiques.

1 - METABOLISME DU CALCITETRACEMATE DISODIQUE

Le Ca-E.D.T.A., nous l'avons vu, possède un caractère ionisé marqué et est donc essentiellement hydrosoluble. Il diffuse donc mal à travers les membranes biologiques.

1.1. ABSORPTION

1.11 Absorption par voie orale

L'absorption du Ca-E.D.T.A. par le tractus gastro-intestinal est faible comme le montrent des expériences réalisées avec du tétracémate calcique marqué par le C^{14} :

- chez le rat, 24 heures après administration orale, 2 à 12 p. 100 (le plus souvent 2 à 4 p. 100) de la dose administrée est retrouvée dans l'urine et les tissus et 80 à 95 p. 100 dans les fèces et le contenu du tractus gastro-intestinal (49).
- chez l'homme, les résultats sont similaires : le coefficient d'absorption digestive est de 5 p. 100 d'après les quantités retrouvées dans les urines et l'élimination fécale concerne 90 p. 100 de la dose administrée (48).

Pour pallier à cette médiocre absorption digestive, on ne peut augmenter les doses administrées sans risquer de provoquer une diarrhée, qui, chez le rat, se produit à partir de 250 mg Ca-E.D.T.A./kg (49).

La voie orale est donc inutilisable en pratique, d'autant plus que l'emploi du Ca-E.D.T.A. per os dans le traitement des intoxications par le plomb peut favoriser l'absorption intestinale du plomb (25) (37). Le coefficient d'absorption digestive du Pb-E.D.T.A. est en effet supérieur à celui de l'E.D.T.A. calcique (69). Certains auteurs pensent que l'accroissement de l'absorption digestive du plomb n'est pas dangereuse car cette augmentation serait due à du plomb chélaté, donc non toxique (69). De toutes façons, l'E.D.T.A. qui chélate le plomb contenu dans le tractus digestif ne peut plus chélater le plomb des tissus et perd donc son efficacité détoxifiante.

1.12. Absorption par la peau et par les poumons

- En raison du caractère ionisé du Ca-E.D.T.A. son absorption percutanée est négligeable (37) (58).
- l'usage d'aérosols a été proposé par TEISINGER et SABOVA, cités par JULIEN (69) pour le traitement du saturnisme professionnel chez l'homme. L'absorption par la voie pulmonaire est bonne mais on peut, là aussi, avoir chélation du plomb qui se trouve dans les poussières des alvéoles et donc perte d'une partie de l'activité chélatrice du médicament. L'absorption pulmonaire du plomb risque d'en être augmentée.

En médecine vétérinaire, il est de toutes façons difficile et sans intérêt d'utiliser cette voie.

1,13. Absorption après administration parentérale

L'absorption après injection intrapéritonéale, intramusculaire ou sous-cutanée est excellente et rapide mais l'élimination urinaire, nous le verrons, est elle aussi rapide.

- La voie sous-cutanée peut être douloureuse, surtout pour les solutions concentrées : l'injection sous-cutanée d'une solution à 25 p. 100 provoque une vive douleur locale chez le veau (67). Il est donc recommandé de diluer la solution de Ca-E.D.T.A. à des concentrations de 1 à 3 p. 100 soit 10 à 30 mg Ca-E.D.T.A./ml (71) (130), bien que l'injection sous-cutanée, à une génisse, d'une solution à 6 g/500 ml, soit 1,2 p. 100, puisse provoquer une douleur locale telle que la fin de l'injection s'avère très difficile (76).
- La voie intramusculaire est également très irritante. Les auteurs américains recommandent l'addition de procaïne aux solutions commerciales qui, aux U.S.A., contiennent 20 p. 100 de Ca-E.D.T.A., de manière à réaliser une concentration finale de procaïne de 0,5 à 1,5 p. 100 (58) (118). Bien que la solution de Ca-E.D.T.A. commercialisée en France (CALCITETRACEMATE DISODIQUE LAROCHE NAVARRON N.D.) ne renferme que 5 p. 100 de Ca-E.D.T.A., il est souhaitable de l'associer à un anesthésique local lors d'injection intramusculaire.
- Les voies intramusculaire et intrapéritonéale assurent une absorption rapide puisque la concentration sanguine de Ca-E.D.T.A. atteint un maximum en moins d'une heure chez le rat. Elle décroît ensuite rapidement en raison de l'élimination rénale rapide (49). La concentration sanguine à un moment donné après une administration par voie intrapéritonéale est, chez le veau, proportionnelle à la dose injectée (11).
- Lors d'administration par voie intraveineuse rapide, la concentration sanguine diminue de façon exponentielle (10) (11) (44) (58). Le temps de demi-vie sanguine est de 65 mn chez le veau (11).

- La perfusion intraveineuse lente offre l'avantage d'assurer une concentration sanguine constante, rapidement atteinte et qui se maintient tout le temps de la perfusion (10) (11). A la fin de l'injection, la concentration sanguine diminue rapidement (10). Le niveau de ce palier est, chez le rat, à peu près proportionnel à la quantité de calcitétracémate injecté par unité de temps (10). L'injection intraveineuse lente sur 12 heures permet, chez le veau, d'obtenir une concentration sanguine moyenne supérieure à celle obtenue avec l'administration de la même dose, en deux injections intrapéritonéales égales, espacées de 6 heures (11).

En médecine vétérinaire, le mode d'administration préférentiel est, en pratique, l'injection intraveineuse aussi lente que possible de solutés préalablement dilués dans du sérum salé ou glucosé isotonique.

1.2. DISTRIBUTION

1.21 Transport sanguin

Le transport sanguin du Ca-E.D.T.A. s'effectue sous forme libre dans le plasma. La fixation aux protéines plasmatiques est faible : de l'ordre de 0,5 à 2,5 p. 100 chez le rat pour le Ca-E.D.T.A. (10) et de 1,5 à 2 p. 100 chez le mouton pour le Cr-E.D.T.A. (113).

D'autre part, le Ca-E.D.T.A. ne pénètre pas dans les globules rouges (25) (37) (49) (58) (82). Il ne semble même pas pouvoir y entrer lentement ou se fixer à leur surface car des expériences réalisées avec du calciédétate marqué au C^{14} chez le rat, montrent que toute l'activité radioactive du sang se situe dans le plasma et ce, même 26 heures après l'administration (49).

1.22 Répartition dans l'organisme

Le Ca-E.D.T.A., en raison de son caractère ionisé, se distribue essentiellement dans les liquides extracellulaires (37) (58).

Il ne diffuse que lentement et très faiblement dans le liquide cérébro-spinal (25)(58) et la concentration de ce dernier en tétracémate disodique est quarante fois moindre que la concentration plasmatique une heure après administration parentérale. Le volume de distribution est de 22 à 26 p. 100 chez le rat, le chien, le veau et l'homme (9)(62).

Aucun organe ou tissu ne semble concentrer le Ca-E.D.T.A. ; ainsi, 6 heures après l'administration intrapéritonéale chez le rat, aucun organe ne contient plus de 0,5 p. 100 de la dose injectée à l'exception de la peau qui en recèle 0,8 p. 100 (49).

1.3. BIOTRANSFORMATION

En raison de sa très faible fixation tissulaire, le Ca-E.D.T.A. ne subit pratiquement aucune transformation métabolique lors de son passage dans l'organisme.

- il n'est presque pas oxydé car l'emploi de calcitétracémate marqué au C^{14} chez le rat comme chez l'homme, révèle que moins de 0,15 p. 100 de l'activité radioactive se trouve dans le CO_2 respiratoire (48) (49).
- La chromatographie par diffusion sur papier de l'urine et du plasma de rats auxquels du Ca-E.D.T.A. a été administré, ne révèle qu'une seule bande de diffusion, bande identique à celle obtenue par chromatographie d'une solution témoin de calcitétracémate (49).

1.4. ELIMINATION

1.4.1 Voie et vitesse d'élimination

L'élimination du calcitétracémate disodique s'effectue à peu près exclusivement par voie urinaire.

Les quantités que renferment les fèces après l'administration per os correspondent en fait à une non absorption.

Cette élimination rénale est très rapide : ainsi, six heures après une administration parentérale chez le rat, les urines renferment 95 à 98 p. 100 de la dose injectée (49).

La demi-vie biologique est de l'ordre d'une soixantaine de minutes. Elle varie avec l'espèce et la voie d'administration comme l'indiquent les tableaux ci-après :

ESPECE	DEMI -VIE BIOLOGIQUE	REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE
HOMME	60 mn	(48)
CHIEN	42 mn	(9)
VEAU	65 mn	(9) (11)
RAT	57 mn	(49)

Tableau I : Valeurs de la demi-vie biologique chez différentes espèces lors d'administration intra-veineuse rapide.

VOIE D'ADMINISTRATION	DEMI-VIE BIOLOGIQUE
I.V. rapide	57 mn
I.M.	50 mn
I.P.	74 mn

Tableau II : Variations de la demi-vie biologique en fonction de la voie d'administration chez le rat d'après FOREMAN, VIER et MAGEE (49).

D'après les résultats de FOREMAN et Coll. (49) obtenus chez le rat, la demi-vie biologique après injection intramusculaire est inférieure à celle constatée après injection intraveineuse, sans qu'aucune hypothèse ne puisse être avancée pour expliquer ce fait surprenant.

Si la majeure partie du Ca-E.D.T.A. est éliminée en six heures, une faible quantité est éliminée plus lentement. Ainsi, chez le rat, après une administration parentérale, 1,5 p. 100 de la dose injectée se trouve encore dans le corps après 24 heures et 0,5 p. 100 après 48 heures (49). Certains auteurs (49) (58) pensent que cette fraction lentement éliminée résulte de la chélation d'un métal solidement fixé par l'organisme tel que le fer.

L'élimination du Pb-E.D.T.A. semble tout aussi rapide que celle du chélate calcique : 90 p. 100 de la plomburie des 24 premières heures après l'administration intraveineuse de Ca-E.D.T.A. se trouve dans les urines des 8 premières heures (69) (107).

Tous les auteurs admettent, en effet, que le plomb urinaire est du plomb chélaté, bien que, ni chez l'homme, ni chez les animaux, la présence effective de Pb-E.D.T.A. dans l'urine n'ait pu être vérifiée.

Après administration parentérale de Ca-E.D.T.A. la plomburie semble être maximale à la sixième heure environ (69). Ceci est important à connaître pour établir le protocole de l'épreuve de plomburie provoquée par le Ca-E.D.T.A. (voir chapitre III 1-23).

1.42 Mécanisme de l'élimination rénale :

Sur la base de différents travaux, certains auteurs (49) (64) pensent que l'élimination du Ca-E.D.T.A. s'effectue à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active. Mais tous les arguments sur lesquels s'appuient l'hypothèse d'une sécrétion tubulaire sont réfutés par FORLAND et collaborateurs (50).

La clearance du Ca-E.D.T.A. est en effet très voisine de celle de l'inuline, substance dont l'élimination rénale ne s'effectue que par filtration glomérulaire et ne subissant donc ni sécrétion ni réabsorption tubulaires (Tableau I).

ESPECE	Cca-EDTA/CIInuline	REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE
CHIEN	1,02 $\pm$ 0,07	(50)
GHEN	0,95 $\pm$ 0,04	(9)
VEAU	0,94 $\pm$ 0,02	(9)
RAT	0,96 $\pm$ 0,01	(9)

Tableau I : Valeurs du rapport des clearances du
Ca-E.D.T.A. et de l'inuline dans différentes
espèces.

Cependant ceci ne suffit pas pour prouver l'absence de sécrétion tubulaire puisque cette dernière pourrait être masquée par une réabsorption tubulaire de même importance.

La sécrétion tubulaire peut se faire par deux systèmes transporteurs principaux :

- l'un concerne les acides organiques tels que l'acide para amino hippurique (P.A.H.)
- l'autre les bases organiques telles que la N-méthylnicotinamide.

A priori, l'E.D.T.A. pourrait être sécrété par l'un ou l'autre de ces systèmes puisqu'il possède à la fois un caractère acide par ses fonctions carboxyliques et un caractère basique par ses fonctions amines.

Cependant le système de sécrétion des acides organiques n'intervient pas dans l'élimination rénale du Ca-E.D.T.A.

- le P.A.H. n'influence pas l'élimination rénale du Ca-E.D.T.A. chez le chien, le veau et le rat et réciproquement l'injection de doses massives de Ca-EDTA n'a aucune action sur l'élimination du P.A.H. (9)(64).
- le probénécide qui inhibe sélectivement la sécrétion tubulaire des acides organiques tels que la pénicilline, n'affecte pas l'élimination du calcitétracémate chez le rat, le chien, le veau (9)(50)(64).
- l'acétate de sodium qui, chez le chien, favorise la sécrétion tubulaire des acides, n'accélère pas l'élimination du Ca-E.D.T.A. dans cette espèce (9).

De même, le système de sécrétion des bases organiques ne joue aucun rôle dans l'élimination du Ca-E.D.T.A.

- La N-méthylnicotinamide ne manifeste aucune inhibition compétitive sur l'élimination du Ca-E.D.T.A. chez le chien, le rat et le veau (9)(50). Il en est de même pour la quinine, autre base organique, chez le rat (64).
- La cyanine 863 qui, à faibles concentrations, est un inhibiteur puissant et durable de la sécrétion tubulaire des bases organiques, n'influe pas sur le rapport des clearances de l'inuline et du versénate calcique chez le chien (50).

Par ailleurs, ni l'acidification, ni l'alcalinisation des urines ne modifient l'élimination rénale du Ca-E.D.T.A. chez le rat, le chien et le veau (9)(50)(64). Ceci exclut l'existence d'une réabsorption tubulaire par diffusion passive, en accord avec le caractère essentiellement hydrophile du Ca-E.D.T.A.

L'élimination urinaire du Ca-E.D.T.A. est en outre indépendante du débit urinaire (9)(50).

Le calcitétracémate est donc éliminé par voie rénale, élimination s'effectuant exclusivement par filtration glomérulaire.

Il semble en aller de même chez les oiseaux puisque les vitesses d' élimination rénale du Ca-E.D.T.A. et de l'inuline sont identiques chez le poulet (64).

Le rapport des clearances du Cr^{51} -E.D.T.A. et de l'inuline, qui est de $0,95 \pm 0,03$ chez le mouton (113), laisse supposer que les chélates non calciques de l'E.D.T.A. sont éliminés par le rein de manière analogue.

Au total :

- l'E.D.T.A. étant éliminé presque'exclusivement par voie rénale, son emploi thérapeutique nécessite un fonctionnement rénal correct.
- Cette élimination étant rapide, il convient de répéter les injections, à défaut de pouvoir l'administrer en perfusion intraveineuse continue, pour obtenir une efficacité maximale.

2 - METABOLISME DU DIMERCAPROL

Le B.A.L. est plus liposoluble qu'hydrosoluble, il diffuse donc beaucoup plus facilement à travers les membranes biologiques que le Ca-E.D.T.A.

2.1. ABSORPTION

2.11 Absorption percutanée :

Grâce à sa liposolubilité, le B.A.L. peut pénétrer dans l'organisme par voie percutanée. L'absorption par cette voie est lente et partielle. Les quantités absorbées dépendent de l'importance de la surface de peau sur laquelle l'application est faite. Elles ne semblent cependant pas pouvoir excéder 30 p. 100 de la dose employée, 24 heures après l'application sur une peau rasée chez le rat (108). Lors d'application sur une peau non rasée, chez le chat, le coefficient d'absorption est encore plus faible puisqu'il n'atteint pas 3 p. 100 (83).

Cette voie d'administration est donc sans intérêt en médecine vétérinaire.

2.12 Absorption après administration par voie parentérale

Si le B.A.L. peut être administré, expérimentalement, par toutes les voies parentérales, seule la voie intramusculaire est retenue en pratique. Les injections doivent être profondes pour réduire la douleur locale qu'elles peuvent provoquer (58).

La voie intramusculaire assure une absorption rapide. Ainsi, chez le rat, une heure après l'administration, le muscle dans lequel l'injection a été pratiquée ne contient plus que 20 p. 100 de la dose administrée. Six heures après l'administration, il n'en reste que 2 p. 100 (108).

La concentration sanguine est maximale 30 à 60 minutes après l'injection (44) (58). Chez le lapin, après une administration intramusculaire de B.A.L. marquée au S^{35} , la concentration sanguine en S^{35} est élevée durant les deux premières heures, chute de moitié durant la troisième heure puis décroît régulièrement (90).

2.2. DISTRIBUTION

La distribution du dimercaprol est essentiellement intracellulaire, en accord avec sa liposolubilité (44).

Chez le rat, une heure après l'injection intramusculaire de B.A.L. marqué au S^{35} , le S^{35} est présent dans tous les organes, y compris le cerveau. Sa concentration, cependant est plus élevée dans les reins, l'intestin grêle et son contenu et le foie (90). La répartition est la même six heures après l'injection (108).

2.3. BIOTRANSFORMATION

Dans les 24 heures qui suivent des injections parentérales de B.A.L. chez le lapin et le rat, des substances soufrées apparaissent dans les urines (90) (108) (111) (112) (116).

L'utilisation du S^{35} permet de vérifier que le soufre de ces substances provient du B.A.L. (90) (108). Ces substances soufrées sont principalement constituées d'un ou plusieurs thiols (112) (116). Parmi ces thiols prédomine un dithiol, qui, sans être du dimercaprol, en est cependant très proche (112). Ce dithiol semble avoir le même pouvoir chélateur que le B.A.L. puisqu'il peut empêcher la lewisite d'inhiber des préparations de pyruvate oxydase cérébrale aussi efficacement que le dimercaprol lui-même (112).

Une faible partie du soufre urinaire est sous la forme de sulfate inorganique (90) (108) (111) ce qui laisse supposer qu'une partie du B.A.L. est oxydée en sulfates.

D'autre part, la concentration de l'urine en acide glucuronique augmente dans les 24 heures qui suivent les injections de B.A.L. chez le rat. Cette augmentation n'est pas retrouvée chez le lapin (111).

Le B.A.L. ou l'un de ses métabolites peut donc subir une glucuronoconjugaison chez certaines espèces.

2.4. ELIMINATION

L'élimination du B.A.L. et de ses métabolites s'effectue à la fois par voie urinaire et par voie biliaire.

2.41 Elimination urinaire

La voie rénale assure une élimination rapide : Ainsi chez le rat, après injection intramusculaire de B.A.L. marqué au S^{35} , 47 p. 100 du S^{35} se trouve dans les urines des 6 premières heures et 82 p. 100 dans les urines des 24 premières heures (108).

Les urines des jours suivants ne renferment plus que de faibles pourcentages de S^{35} (90).

La rapidité de l'élimination rénale est confirmée par le fait que, chez le lapin, la teneur de l'urine en thiols commence à décroître 3 à 4 heures après l'injection de B.A.L. (116).

2.42 Elimination biliaire

Le B.A.L. est également éliminé par la bile mais l'importance de cette voie est mal connue.

En injectant, chez le rat, par voie intramusculaire du B.A.L. marqué par le S^{35} , SIMPSON et YOUNG (108) ne retrouvent que de faibles quantités de S^{35} dans les matières fécales. Les urines des 24 premières heures, par contre, en renferment 82 p. 100.

Cependant, dans d'autres travaux toujours chez le rat, les urines des 24 premières heures ne contiennent que 40 à 60 p. 100 du soufre injecté sous forme de B.A.L. (90) (111). Aussi, certains auteurs pensent que l'élimination biliaire peut concerner jusqu'à 50 p. 100 de la dose de B.A.L. administrée (32).

Les chélates du B.A.L. sont eux aussi éliminés à la fois par la voie urinaire et par la voie biliaire.

En effet, chez des animaux intoxiqués expérimentalement par le plomb, l'administration de B.A.L. augmente à la fois l'élimination urinaire et fécale du plomb (10). Et tous les auteurs admettent que le plomb est alors éliminé principalement sous forme chélatée.

Au total, en raison de leurs caractères de solubilité respectifs, le B.A.L. et l'E.D.T.A. ont des métabolismes différents. Cependant, pour l'un comme pour l'autre l'élimination est rapide. Ainsi la durée des effets pharmacodynamiques et toxiques du B.A.L. ne dépasse pas 4 à 5 heures (32) (83).

Les injections de B.A.L. doivent donc être répétées régulièrement toutes les 4 heures.

3 - METABOLISME DE LA PÉNICILLAMINE

3.1. ABSORPTION

La pénicillamine peut être administrée par toutes les voies parentérales, la voie intraveineuse étant la plus utilisée. Mais la particularité essentielle de la pénicillamine réside dans son absorption rapide et presque complète par le tractus gastro-intestinal (54)(58)(69)(86).

Le taux plasmatique atteint son maximum une à deux heures après l'administration per os (54). De plus, l'administration de la pénicillamine par voie buccale ne semble pas augmenter l'absorption digestive du plomb éventuellement contenu dans le tractus digestif (69).

3.2. DISTRIBUTION

Dans le sang, 80 p. 100 de la pénicillamine est lié aux protéines plasmatiques (54). La pénicillamine se distribue aux liquides extra et intracellulaires (54).

3.3. BIOTRANSFORMATION

La pénicillamine ne subit ni sulfo-ni glycurono-conjugaison (94) mais elle peut être dégradée par deux voies métaboliques :

- la pénicillamine est oxydée par le système oxydatif microsomal et est ensuite éliminée sous forme de disulfure (69)(95).
- la N amino-oxydase désamine la pénicillamine, tout comme la cystéine et les autres isomères de la méthylcystéine (58)(69)(95).

Ces deux réactions sont cependant trop lentes pour empêcher l'action thérapeutique de la pénicillamine, d'autant plus qu'elle est rapidement éliminée par voie rénale (69) (95).

Ceci explique que, si, in vitro, la pénicillamine et la cystéine forment des chélates métalliques stables, in vivo seule la pénicillamine est capable de promouvoir l'élimination de métaux (58).

3.4. ELIMINATION

La pénicillamine est éliminée par voie rénale avec une clearance proche de celle de la créatinine (54).

L'élimination rénale est rapide comme en témoigne la répartition de la plomburie des 24 heures qui suivent l'administration de pénicillamine à des sujets intoxiqués par le plomb (tableau I).

Chez l'animal, l'élimination semble tout aussi rapide. L'utilisation de D-pénicillamine marqué au C^{14} chez le rat permet ainsi de montrer que 90 p. 100 de la radio-activité des urines sur une durée de 48 heures suivant une administration intraveineuse, se trouve dans les urines des 6 premières heures. Après administration orale, le résultat est le même pour les urines des 7 premières heures (86).

L'élimination biliaire de la pénicillamine est négligeable. Ainsi chez le rat, moins de 2 p. 100 de la pénicillamine administrée par voie intraveineuse peut être retrouvé dans les fèces (86). Par ailleurs, lors d'intoxication par le plomb, la pénicillamine ne modifie l'élimination fécale du plomb ni chez l'homme, ni chez le rat (57) (60).

Le chélate plomb-pénicillamine n'est donc pas éliminé par voie biliaire.

Finalement, la pénicillamine se différencie des autres agents chélateurs par une absorption digestive rapide et importante. Par contre, comme pour l'E.D.T.A. et le B.A.L., la vitesse d'élimination est élevée. En conséquence, la dose quotidienne de pénicillamine doit être répartie en 3 prises.

CHAPITRE III :

=====

L'ACTION DETOXIFIANTE DES AGENTS CHELATEURS ET LEUR UTILISATION PRATIQUE

=====

En médecine vétérinaire, l'intoxication par le plomb est de loin la plus fréquente des intoxications par les métaux lourds.

De plus, c'est elle qui répond le mieux à l'utilisation des agents chélateurs et notamment du Ca-E.D.T.A.

L'action des agents chélateurs dans l'intoxication saturnine sera donc étudiée de manière détaillée, puis les autres intoxications métalliques seront traitées, mais plus brièvement, en raison du moins grand nombre de références les concernant.

1 - INTOXICATION PAR LE PLOMB

Avant d'aborder l'action détoxifiante et l'emploi thérapeutique des agents chélateurs dans l'intoxication saturnine, il nous faut donner quelques brefs rappels sur la pharmacologie du plomb et les symptômes de son intoxication.

1.1. RAPPELS SUCCINCTS SUR L'INTOXICATION SATURNINE

1.11 Métabolisme du plomb (70b)

La pénétration du plomb dans l'organisme s'effectue essentiellement par la voie orale. L'absorption digestive des dérivés du plomb, en raison de leur insolubilité, est le plus souvent très incomplète.

Le transport sanguin est assuré par la fixation du plomb sur les hématies en raison de son affinité pour les groupements thiols des protéines membranaires.

Le plomb diffuse d'abord progressivement dans les tissus avec concentration dans le rein et le foie surtout, mais, ensuite, une redistribution progressive s'effectue avec fixation du plomb dans le tissu osseux sous forme de phosphate triplombique (déplacement du calcium osseux).

L'élimination du plomb est assurée par les voies rénale et biliaire mais elle est très lente en raison de l'importance de la fixation tissulaire.

1.12 Action thioloprive du plomb (70b)

Parmi les actions biologiques du plomb, l'une nous intéresse particulièrement, c'est son action thioloprive.

Le plomb possède en effet une forte affinité pour les groupements thiols et peut ainsi former des chélates avec les acides aminés soufrés.

Cette action thioloprive est responsable de l'importante rétention tissulaire du plomb (fixation sur des protéines structurales) et d'inhibitions enzymatiques (fixation sur des protéines enzymatiques).

Cette inhibition enzymatique entraîne la perturbation de certains métabolismes essentiels (hématopoïèse, métabolisme du tissu nerveux).

1.13 Symptomatologie de l'intoxication saturnine (70b)

1.131 chez les bovins

La forme aiguë, la plus fréquente, comprend des signes digestifs et surtout des signes nerveux.

Les signes digestifs, les plus précoces en général, ne sont pas constants. Il s'agit de :

- anorexie
- diarrhée avec émission de fécès noirâtres ~~nauséabondes~~ ou au contraire parfois constipation ou encore alternance diarrhée/constipation.
- hypersalivation et mâchonnements perpétuels.

Parmi les signes nerveux, une cécité par amou-
rause est observée dans 90 p. 100 des cas. On peut noter
également soit des signes d'hyperexcitabilité nerveuse,
soit des signes de dépression nerveuse.

La forme chronique est rare et comprend :

- anorexie
- alternance diarrhée/constipation
- avortements.

1.132 Chez le cheval

Le symptôme dominant est un cornage du nerf
laryngé récurrent qui peut s'accompagner d'amaigrisse-
ment, d'engorgement des articulations ou de paralysie
progressive du train postérieur.

1.133 Chez le chien :

La forme aiguë est la plus fréquente et
comprend :

- signes digestifs précoces : anorexie, vomissements, diarrhée noirâtre, constipation
- hypersécrétion : hypersalivation, larmoiement
- symptômes nerveux : tremblements musculaires, convulsions, crises épileptiques, dépression centrale ; parfois cécité.
- anémie.

La forme chronique, de diagnostic difficile, se traduit par des crises épileptiformes.

En raison de cette symptomatologie peu caractéristique, le diagnostic clinique de l'intoxication saturnine est souvent délicat. Le diagnostic de laboratoire et notamment l'épreuve de plomburie provoquée ont donc une grande importance.

1.2. ACTION DETOXIFIANTE DES AGENTS CHELATEURS

1.21 Action détoxifiante du Ca-E.D.T.A.

La constante de stabilité du chélate Pb-E.D.T.A. est près de 10^8 fois supérieur à celle du Ca-E.D.T.A. (46) (88). Ceci autorise le plomb à remplacer le calcium au sein du chélate calcique et à se trouver ainsi sous une forme non toxique, qui est alors éliminée (46) (47).

1.211 Importance de l'action détoxifiante de l'E.D.T.A.

L'étude pharmacocinétique du Ca-E.D.T.A.

nous apprend que son absorption digestive est très médiocre. Ceci explique que l'administration per os de Ca-E.D.T.A. à des animaux intoxiqués par le plomb n'augmente que faiblement l'élimination de ce métal.

Nous savons aussi que l'administration par voie orale peut favoriser l'absorption intestinale du plomb qui, lors d'intoxication, est presque toujours présent dans le tractus digestif.

Les comprimés de Ca-E.D.T.A. sont donc sans intérêt, d'autant plus que l'arsenal thérapeutique s'est enrichi d'un agent chélateur doté d'une bonne absorption digestive : la pénicillamine qui, nous le verrons, possède une efficacité certaine dans les intoxications par le plomb.

La voie parentérale permet au Ca-E.D.T.A. d'exercer pleinement son action détoxifiante vis-à-vis du plomb :

L'administration parentérale du Ca-E.D.T.A. n'augmente pas l'élimination fécale du plomb, au contraire, elle la diminue parfois (10)(62). Elle provoque, par contre, une très nette augmentation de la plomburie, augmentation qui est de l'ordre de 20 à 50 fois chez l'animal intoxiqué (25)(34)(131).

En raison de la vitesse d'élimination du Pb - E.D.T.A., l'élévation de la plomburie est rapide : chez l'homme, par exemple, 90 p. 100 de la plomburie des 24 heures qui suivent l'administration intraveineuse de Ca-E.D.T.A. se situent dans les 8 premières heures (69)(107). Cet accroissement de l'élimination urinaire du plomb est bref : il ne dure que 24 heures chez le rat et guère plus chez l'homme et les bovins (10)(62).

L'épreuve de plomburie provoquée qui consiste à comparer la plomburie avant et après administration du Ca-E.D.T.A. permet, nous le verrons, le diagnostic de l'intoxication par le plomb.

En effet, chez le chien par exemple, la plomburie des animaux intoxiqués augmente de 40 fois en moyenne dans les 24 heures qui suivent le début du traitement chélateur alors que la plomburie des animaux témoins ne s'élève que de 12,5 fois en moyenne (131).

Il n'existe cependant aucune relation de proportionnalité entre l'accroissement de l'élimination urinaire du plomb et le degré de l'intoxication (59). Toutefois, chez le veau, la quantité de plomb éliminée à la suite d'une injection intraveineuse rapide de Ca-E.D.T.A., est proportionnelle à la concentration érythrocytaire de plomb (61).

Cette relation est, pour l'instant, inexplicable, d'autant plus que le Ca-E.D.T.A. n'enlève pas,

in vivo, le plomb fixé sur les globules rouges. In vitro, par contre, des expériences de dialyse montrent que le Ca-E.D.T.A. enlève rapidement le plomb d'hématies humaines (121), mais il est probable que le calcitétracémate, en chélatant, le plomb plasmatique, crée un déséquilibre des concentrations en plomb, ce qui provoque le transfert spontané du plomb des hématies vers le plasma.

1.212 Lieu d'action de l'E.D.T.A.

En raison de la forte affinité du tissu osseux pour le plomb, il est logique de penser que l'E.D.T.A. chélate le plomb des tissus mous et qu'ultérieurement le plomb se redistribue du squelette aux tissus mous.

Des expériences, chez le rat, avec dosage du plomb de certains os, avant et après traitement chélateur, semblent confirmer cette hypothèse (28). Mais d'autres travaux prouvent, au contraire, que l'E.D.T.A. mobilise principalement, si ce n'est exclusivement, le plomb osseux. A cet égard, une expérimentation démonstrative consiste à administrer une perfusion de Ca-E.D.T.A. pendant 6 heures à des rats soumis à une intoxication expérimentale par le plomb et à déterminer, dans le temps, les variations des concentrations en plomb des différents organes et tissus (62). Les résultats indiquent qu'une diminution notable de la teneur en plomb du squelette se produit pendant la perfusion mais qu'ensuite la concentration en plomb de l'os reste stable puis réaugmente même.

Par contre, la mobilisation du plomb des tissus mous ne se produit qu'après la fin de la perfusion sauf pour le rein et le cerveau dont les concentrations en plomb commencent à baisser pendant la perfusion. Mais les concentrations en plomb de ces deux organes, contrairement à celle de l'os, continuent de diminuer après la fin de la perfusion.

Par ailleurs, l'augmentation de la plomburie provoquée par le Ca-E.D.T.A. correspond aux quantités de plomb perdues par l'os, quantités qui sont bien supérieures à celles enlevées aux tissus mous.

D'autres expériences confirment que le plomb éliminé provient principalement des tissus osseux :

- l'adjonction de Ca-E.D.T.A. au liquide de perfusion de foies isolés n'augmente pas de façon significative la défixation du plomb chez le rat et chez le chat (62) (120). Par contre, la perfusion de cet organe par du sang sans cesse renouvelé provoque une nette augmentation de la défixation du plomb et ce, qu'il y ait ou non adjonction de Ca-E.D.T.A. Ceci prouve que c'est la différence des concentrations en plomb entre le sang et les hépatocytes qui permet le transfert du plomb des cellules vers le milieu extracellulaire.
- l'adjonction de Ca-E.D.T.A. à des préparations de suspensions cellulaires d'hépatocytes ou de néphrocytes n'augmente pas la fraction ultrafiltrable de plomb (62).
- l'adjonction de Ca-E.D.T.A. au liquide de perfusion qui irrigue une préparation de membres postérieurs isolés de rats entraîne une diminution marquée de la teneur en plomb des tibias par rapport à celle de témoins (62).

Le rôle prédominant du tissu osseux comme source du plomb éliminé à la suite du traitement chélateur est vérifié pour des charges corporelles de plomb variables, pour des traitements instaurés précocément ou tardivement après l'administration du plomb et chez d'autres espèces que le rat (62).

L'ensemble des auteurs s'accorde maintenant pour penser que l'E.D.T.A. mobilise principalement le plomb osseux.

L'E.D.T.A. a une distribution extracellulaire, son action est donc indirecte. Il chélate le plomb des liquides extracellulaires, le seul qui lui est accessible. Ceci crée une différence de concentrations en plomb libre entre les milieux intra et extracellulaires, d'où un mouvement du plomb osseux vers les milieux extracellulaires. Par la suite une redistribution du plomb se produit avec refixation sur l'os de plomb provenant des tissus mous.

1.213 Facteurs influençant l'action de l'E.D.T.A.

1.2131 Influence de la précocité du traitement :

Un traitement instauré le quatrième jour après l'administration expérimentale de plomb à des rats permet d'éliminer 16 p. 100 du plomb corporel. Ce même traitement n'enlève que 5,5 p. 100 du plomb de l'organisme lorsqu'il est mis en oeuvre le soixantième jour (59).

La détoxification est donc d'autant plus grande que le traitement est plus précoce.

1.2132 Influence de la dose d'E.D.T.A. utilisée

La quantité de plomb éliminé à la suite de l'administration d'E.D.T.A. n'est pas proportionnelle à la dose de chélateur injecté : Des doses variant de 11 à 175 mg Ca-E.D.T.A./kg administrées par voie intraveineuse rapide à des bovins ne produisent pas d'éliminations de plomb significativement différentes (61). Des perfusions de 6 ou 12 heures chez le rat et chez le veau conduisent à la même observation (10) (11). Tout se passe comme si seule une fraction du plomb était mobilisable par l'E.D.T.A. Augmenter la quantité d'E.D.T.A. administrée au-delà de la dose qui permet la chélation de la totalité du pool de plomb disponible au chélateur n'apporte donc aucun bénéfice.

1.2133 Influence de la durée du traitement

L'allongement de la durée pendant laquelle une concentration efficace d'E.D.T.A. est présente dans l'organisme augmente nettement l'élimination urinaire du plomb. Ainsi, l'injection intraveineuse en

goutte à goutte de Ca-E.D.T.A. permet d'éliminer beaucoup plus de plomb que l'injection intraveineuse rapide de la même dose (10) (11). Lorsque, 6 heures après une première injection intraveineuse rapide de Ca-E.D.T.A., une deuxième injection est pratiquée, on provoque une augmentation considérable de l'élimination urinaire du plomb (11).

Par contre, la répétition quotidienne d'une perfusion de 12 heures pendant 3 jours consécutifs ne permet pas, chez le veau, d'éliminer plus de plomb qu'une seule perfusion (11). De même, chez l'homme, l'action détoxifiante de l'E.D.T.A. diminue après quelques jours de traitement, mais l'élimination du plomb redevient importante si le traitement est repris après une interruption de quelques jours (96).

Ceci explique pourquoi les traitements au Ca-E.D.T.A. sont intermittents : cela laisse le temps au plomb de se redistribuer dans l'organisme et permet également de diminuer la quantité totale de Ca-E.D.T.A. utilisée et donc de limiter les risques de toxicité.

Au total, l'utilisation optimale du Ca-E.D.T.A. dans l'intoxication saturnine est obtenue avec un traitement intermittent, mis en oeuvre précocément et avec une posologie quotidienne répartie sur plusieurs administrations.

1.22 Action détoxifiante du B.A.L.

L'administration parentérale du B.A.L. provoque, lors d'intoxication par le plomb, une augmentation de l'élimination urinaire du plomb, mais aussi, à un degré moindre, une augmentation de l'élimination fécale de ce métal (10)(53)(103). Cette dernière résulte vraisemblablement de l'élimination de chélate par voie biliaire.

Comme c'est le cas avec l'E.D.T.A. l'augmentation de la plomburie provoquée par le B.A.L. ne dure que peu de temps : la plomburie retrouve sa valeur avant injection en 4 heures chez le lapin (53), 8 à 24 heures chez l'homme (103) et 24 heures chez le rat (10).

La quantité de plomb éliminée à la suite de chaque injection de B.A.L. tend là aussi à décroître lorsque les injections sont répétées (53).

Lors d'administration par voie parentérale, le B.A.L. ne semble pas pouvoir provoquer l'élimination urinaire de plus de plomb que le Ca-E.D.T.A. (10)(61). Mais, contrairement au B.A.L., l'E.D.T.A. n'augmente pas l'élimination fécale du plomb. Aussi, dans certains cas, le B.A.L. se révèle être aussi efficace que l'E.D.T.A. à condition de considérer l'élimination urinaire et fécale du plomb (10).

Néanmoins, le B.A.L. n'est plus utilisé dans les intoxications par le plomb qu'associé avec le Ca-E.D.T.A. car son efficacité clinique, nous le verrons, est médiocre.

L'association B.A.L.-E.D.T.A. permet l'élimination de quantités de plomb supérieures à celles obtenues avec chaque agent chélateur utilisé isolément (32). De plus, elle permet la chélation de plomb que l'E.D.T.A. seul n'atteint pas car ces deux agents chélateurs n'ont pas la même distribution. Ainsi le B.A.L., contrairement à l'E.D.T.A., provoque une diminution rapide de la concentration en plomb des hématies (61)(103). L'association B.A.L.-E.D.T.A. permet ainsi de diminuer la concentration sanguine de plomb de moitié en 15 heures alors qu'aux posologies employées, l'E.D.T.A. seul demande 68 heures pour provoquer la même diminution (32).

1.23 Action détoxifiante de la D-Pénicillamine :

L'administration de pénicillamine à des animaux intoxiqués par le plomb ne modifie pas l'élimination fécale du plomb mais elle augmente l'élimination urinaire de ce métal (57)(60)(85)(96). Cette augmentation de la plomburie débute rapidement après l'administration par voie orale ou parentérale mais ne se poursuit pas au-delà de 24 heures lors d'administration unique.

L'augmentation de la dose de pénicillamine administrée ne produit pas un accroissement proportionnel de la plomburie (85). Pour ce chélateur il doit exister, comme pour le Ca-E.D.T.A., une dose optimale : celle qui chélate tout le plomb disponible.

Le mode d'action de la pénicillamine est très proche de celui du Ca-E.D.T.A. : la pénicillamine chélate le plomb en provenance de l'os, vraisemblablement de manière indirecte là aussi. Ainsi, à la fin d'une perfusion de D-Penicillamine pendant 6 heures, administrée à des rats intoxiqués expérimentalement par le plomb, on note une nette diminution de la concentration en plomb des os. Les tissus mous subissent, dans le même temps, une augmentation notable de leur teneur en plomb. Le tissu dont la concentration en plomb augmente le plus est le tissu musculaire; la teneur en plomb du cerveau par contre ne subit aucune modification significative, ni pendant, ni après la perfusion (60).

La comparaison de l'élimination urinaire du plomb provoquée par le Ca-E.D.T.A. et la pénicillamine conduit aux résultats suivants :

- lors d'administration orale, la pénicillamine est plus efficace que l'E.D.T.A. (107). Ceci s'explique par la très faible absorption digestive de l'E.D.T.A.

- lors d'administration parentérale, à doses équimolaires, l'E.D.T.A. est nettement plus actif que la pénicillamine (2)(60)(61)(107).
- l'E.D.T.A. administré par voie parentérale est un peu plus actif que la pénicillamine administrée par voie orale (2).

La pénicillamine, malgré son action moins puissante que le Ca-E.D.T.A. reste cependant intéressante dans les intoxications par le plomb en raison de la possibilité d'administration orale.

1.3. UTILISATION THERAPEUTIQUE DES AGENTS CHELATEURS

1.31 Les préparations commerciales :

1.311 L'E.D.T.A.

L'E.D.T.A. est commercialisé sous forme de sel disodique : TETRACEMATE DISODIQUE LAROCHE NAVARRON N.D. et de sel calcique disodique : CALCITETRACEMATE DISODIQUE LAROCHE NAVARRON N.D.

Le sel disodique est un puissant chélateur du calcium. Son injection intraveineuse trop rapide peut, nous l'avons vu, provoquer une tétanie hypocalcémique. Il est donc inscrit au tableau A. Son indication porte sur les surcharges calciques, il ne nous intéresse donc pas ici.

Le sel calcique disodique n'est pas hypocalcémiant et est, de ce fait, moins toxique : il n'est donc inscrit qu'au tableau C. Il est disponible sous deux formes :

- des comprimés dragéifiés à 0,25 g
- des ampoules injectables de 10 ml dosées à 5 p. 100 soit 0,50 g de Ca-E.D.T.A. par ampoule.

En raison de la faible absorption digestive du Ca-E.D.T.A., les comprimés dragéifiés ne sont que de peu d'intérêt en médecine vétérinaire. Nous ne retiendrons donc que la présentation injectable du Ca-E.D.T.A.

1.312 Le B.A.L.

Le dimercaprol est commercialisé sous le nom de B.A.L. N.D. par les laboratoires DELALANDE sous forme d'ampoules de 2 ml.

Chaque ampoule contient 0,200 g de dimercaprol en solution dans de l'huile d'arachide additionnée de benzoate de benzyle.

Le B.A.L. est inscrit au tableau C.

1.313 La pénicillamine

La pénicillamine est commercialisée sous forme de comprimés renfermant 300 mg de D-pénicillamine par unité sous le nom de TROLOVOL N.D. par BAYER-PHARMA et sous le nom de METALCAPTASE N.D. par les laboratoires BIOSEDRA.

Aucune forme injectable n'est pour l'instant disponible. TROLOVOL N.D. et METALCAPTASE N.D. sont inscrits au tableau A.

1.32 L'efficacité clinique des agents chélateurs

1.321 Le Ca-E.D.T.A.

1.3211 Chez les petits animaux

L'intoxication par le plomb, exceptionnelle chez le chat, est beaucoup plus fréquente chez le chien, spécialement chez les animaux de moins d'un an (129).

Plusieurs publications témoignent de l'efficacité du Ca-E.D.T.A. associé à un traitement symptomatique dans les intoxications par le plomb du chien.

Ainsi BERRY (18) utilise la voie intraveineuse pour traiter 3 chiots avec une posologie de 17 à 20 mg Ca-E.D.T.A./kg/j. La guérison est totale après 2 à 3 injections espacées de 2 à 3 jours.

WILSON et LEWIS (128) emploient la même voie mais à une posologie de 70 à 100 mg Ca-E.D.T.A./kg/j sur 4 chiens.

Deux animaux reçoivent ainsi une seule injection et guérissent bien que l'un des deux rechute quelques mois plus tard. Le même traitement mais répété 3 jours consécutifs assure une guérison définitive.

Les deux autres chiens reçoivent 5 injections de Ca-E.D.T.A. à raison d'une tous les 2 jours. Pour ces 4 animaux, l'amélioration clinique est précoce puisque la diarrhée dont ils sont atteints cesse en 24 à 48 heures seulement après le début du traitement.

HENROTEAUX (65) traite 8 chiens intoxiqués avec 20 mg Ca-E.D.T.A./kg/j par voie sous-cutanée selon un rythme discontinu : 2 jours de traitement, arrêt de 5 jours, à nouveau 2 jours de traitement. L'amélioration clinique débute dès les 24 premières heures et la guérison est totale en quelques jours.

A 55 chiens intoxiqués cliniquement, ZOOK, CARPENTER et LEEDS (130) administrent 110 mg/kg/j pendant 5 jours consécutifs. La dose quotidienne n'excède pas 2 g de Ca-E.D.T.A. par animal et elle est répartie en 4 administrations d'égale importance. La voie sous-cutanée est utilisée après dilution de la préparation commerciale dans une solution de dextrose à 5 p. 100 de manière à ce que la concentration finale soit de 10 mg Ca-E.D.T.A./ml. Les concentrations supérieures sont en effet douloureuses pour l'animal.

Une seconde série de 5 jours de traitement est administrée à 6 chiens en raison de la persistance ou de la récurrence des symptômes d'intoxication.

Sur les 55 chiens ainsi traités :

- ~ 2 meurent en convulsions après un jour entier de traitement.
- 2 autres chiens sont euthanasiés, à la demande de leur propriétaire, sans que cette décision n'ait de rapport avec l'efficacité du traitement.
- les 51 chiens restant guérissent et ne présentent plus aucun signe clinique d'intoxication quand ils sont rendus à leur propriétaire après 5 à 8 jours d'hospitalisation.

L'amélioration clinique débute généralement dans les 24 à 48 heures qui suivent l'instauration du traitement.

KOWALCZYK (72) utilise la même posologie et la même voie pour traiter 18 chiens. La durée du traitement est de 1 à 7 jours.

Un chien meurt après un jour de traitement. Un autre **est euthanasié** car 5 jours de traitement ne parviennent pas à arrêter les crises nerveuses. Les 16 autres chiens guérissent mais 3 d'entre eux restent définitivement aveugles.

Sur 8 autres chiens, ce même auteur n'utilise qu'un traitement symptomatique. Un de ces chiens est euthanasié, les 7 autres se rétablissent mais plus lentement que les animaux traités avec le Ca-E.D.T.A.

En se basant sur les 502 cas d'intoxication au plomb qu'il a diagnostiqués entre 1961 et 1971, ZOOK (129) estime que le taux global de mortalité des chiens intoxiqués est d'environ 15 p. 100. Ce taux doit même être supérieur à 15 p. 100 car l'intoxication par le plomb a une symptomatologie assez peu caractéristique et elle se prête donc aux erreurs de diagnostic.

Pour les chiens traités avec le Ca-E.D.T.A. le taux de mortalité n'est que de 2 à 5 p. 100. Les échecs

thérapeutiques concernant le plus souvent des animaux amenés en consultation trop tardivement.

ZOOK utilise le Ca-E.D.T.A. selon la posologie et la voie d'administration précédemment citées (130) ; 110 mg de Ca-E.D.T.A./kg/j répartis en 4 injections sous-cutanées par jour après dilution de la solution à 10 mg Ca-E.D.T.A./ml, le traitement est poursuivi au moins 5 jours.

Ce traitement spécifique, ainsi que le souligne ce même auteur par ailleurs (131), n'est pleinement efficace que si un traitement symptomatique lui est associé.

Au total, le Ca-E.D.T.A. possède une efficacité clinique certaine chez le chien puisqu'il amène une amélioration clinique dès les 24 ou 48 premières heures de traitement et qu'il conduit à d'excellents taux de guérison.

1.3.212 Chez les grands animaux

Le calcitétracémate est utilisé avec succès dans les intoxications par le plomb chez les équidés et les bovins.

Ainsi, HOLM et coll. (68) traitent 4 chevaux souffrant d'intoxication chronique par le plomb avec 75 mg de Ca-E.D.T.A./kg/j. La solution commerciale est diluée avec du sérum salé pour obtenir une concentration de chélateur de 2 p. 100 et elle est administrée par voie intraveineuse à la veine jugulaire à une vitesse de 60 à 80 gouttes de solution diluée par minute. Les animaux reçoivent une perfusion par jour pendant 3 à 4 jours et après 3 à 5 jours d'arrêt, une nouvelle série de 3 à 4 jours de traitement est administrée.

Une nette amélioration de l'état général des animaux, avec reprise de l'appétit, survient dès la première phase du traitement.

La guérison totale, et notamment la disparition des symptômes respiratoires n'est obtenue qu'après la deuxième série de perfusion.

Pour l'un de ces chevaux, la guérison est moins rapide. Cet animal présente au niveau du ventre et des membres des oedèmes qui sont attribués à une néphrose saturnine. Le chélate Pb-E.D.T.A. étant éliminé par voie rénale, il est logique que la guérison soit plus lente lors d'altération de la fonction rénale.

En cas d'intoxication moins importante, à l'inverse, la guérison est obtenue sans difficulté. Ainsi TODD (123) obtient la guérison d'un âne intoxiqué sans autre traitement qu'une seule injection intraveineuse de 3 g de Ca-E.D.T.A. dilués dans du sérum salé.

De même, à un veau lui aussi intoxiqué, il administre, par voie intraveineuse, 3 g de Ca-E.D.T.A. dilués dans 250 ml de sérum salé. Cet animal se remet à manger dans les heures suivantes et guérit rapidement et totalement sans autre traitement.

TODD traite également un boeuf et une génisse présentant des symptômes d'intoxication par le plomb avec notamment amaurose. Une seule perfusion intraveineuse de sérum salé contenant 6 g de Ca-E.D.T.A. à chaque animal provoque une nette amélioration de l'état général dans les heures qui suivent. L'appétit des animaux est normal 3 jours après. La cécité par contre ne disparaît qu'en 4 jours pour l'un de ces animaux et en 10 jours pour l'autre.

Si ces animaux guérissent avec un seul traitement, TODD estime cependant qu'il est préférable de pratiquer une seconde administration de Ca-E.D.T.A. quelques jours après la première.

Ainsi LEWIS et MEIKLE (76) traitent 2 génisses avec 6 g de Ca-E.D.T.A. par animal, dilués dans 500 ml de sérum salé et glucosé.

La solution est administrée par voie sous-cutanée en deux endroits à la génisse n° 1 alors que la génisse n° 2 en reçoit le quart en intraveineuse et le reste en sous-cutanée. Bien que les solutions soient diluées, les injections sous-cutanées sont très douloureuses pour les animaux. 24 heures plus tard, l'animal n° 2 est rétabli quoique toujours aveugle mais l'état de l'animal n° 1 est inchangé.

Le troisième jour, un deuxième traitement, identique au premier mais administré par voie intra-veineuse, est pratiqué. La guérison est alors rapide et le quatorzième jour les deux animaux paraissent en parfaite santé.

LIEGEOIS et Coll. (78) obtiennent la guérison de 4 génisses avec 20 mg Ca-E.D.T.A./kg/j administrés par voie sous-cutanée ou intraveineuse, 2 jours consécutifs, arrêt du traitement pendant 3 jours et à nouveau 2 jours de traitement.

STOBER, cité par LIEGEOIS (78), traite 31 bovins avec 10 à 20 g de Ca-E.D.T.A. par animal adulte et 5 à 10 g par jeune bovin. Le calcitétracémate, après dilution dans 500 à 1000 ml de sérum physiologique ou de soluté glucosé, est administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

Ce traitement n'échoue que sur 3 animaux.

HOLM et Coll. (67) intoxiquent expérimentalement 7 veaux par des capsules d'acétate de plomb administrées quotidiennement. Ces animaux, en 4 à 7 jours, présentent des symptômes nerveux marqués d'intoxication. Ils sont alors traités avec 5 à 15 g de Ca-E.D.T.A. par jour et par animal pendant 4 à 6 jours ; ce qui correspond à une posologie de 40 à 100 mg Ca-E.D.T.A./kg/j.

Le calcitétracémate, dilué dans du sérum salé, est administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse en une à deux injections quotidiennes. Sur ces 7 veaux, 4 animaux guérissent.

HAMMOND et SORENSEN (63) utilisent une posologie de 140 à 220 mg Ca-E.D.T.A./kg/j. Après dilution avec du sérum salé ou une solution de dextrose de manière à obtenir une concentration d'agent chélateur de 1 à 2 p. 100, le Ca-E.D.T.A. est administré par voie intraveineuse ou moitié par voie intrapéritonéale, moitié par voie sous-cutanée. La posologie quotidienne est répartie sur 2 administrations. Le rythme des administrations est variable mais en général un arrêt de 2 jours sépare 2 séries de 2 jours consécutifs de traitement.

Ce traitement, associé à une thérapeutique symptomatique, permet de guérir 8 bovins sur 12 animaux traités.

Au total, l'E.D.T.A. donne des résultats cliniques remarquables dans les intoxications par le plomb.

Il convient cependant de lui associer un traitement symptomatique adéquat. Malgré celà, le pronostic reste sombre lors d'intoxication massive ou de mise en oeuvre tardive du traitement.

1.322 Le B.A.L.

L'utilisation du B.A.L. dans les intoxications par le plomb donne des résultats très inconstants.

Ainsi le B.A.L. permet à WEATHERALL cité par STOCKEN et THOMPSON (117) de diminuer la mortalité de souris intoxiquées par des administrations intrapéritonéales répétées d'acétate de plomb.

Par contre BRAUN et coll. (23) qui intoxiquent des lapins par des administrations intrapéritonéales de nitrate de plomb, obtiennent une mortalité supérieure chez les animaux traités avec le B.A.L. que chez des animaux témoins.

Même résultat pour GERMUTH et EAGLE (53) qui administrent, par voie intraveineuse, de l'acétate de plomb, 5 jours de suite, à des lapins et qui, 24 heures après la dernière injection d'acétate de plomb, traitent ces lapins avec du B.A.L.

La posologie utilisée est de 5, 10 ou 20 mg B.A.L./kg, injecté par voie intramusculaire, toutes les 3 heures, 4 fois par jour pendant 5 jours. Le temps de survie des lapins traités au B.A.L. est le même que celui des animaux témoins.

Avec le même protocole expérimental mais en administrant l'acétate de plomb par voie sous-cutanée, le temps de survie des lapins traités avec le B.A.L. est plus faible que celui des animaux non traités.

Cet effet néfaste du B.A.L. dans les intoxications saturnines expérimentales peut être expliqué par le fait que le chélate B.A.L.-Plomb permet au plomb de pénétrer dans certains organes cibles et d'y exercer sa toxicité.

Le B.A.L. n'est donc plus utilisé seul dans les intoxications saturnines tant humaines qu'animales. Cependant, CHISOLM (32) utilise l'association Ca-E.D.T.A. et B.A.L. dans l'encéphalopathie saturnine aiguë de l'enfant. La mortalité de cette affection est supérieure à 25 p. 100 quand seul l'E.D.T.A. est utilisé. CHISOLM traite 24 cas avec 24 mg B.A.L./kg/24 h et 75 mg Ca-E.D.T.A./kg/24 h, administrés par voie intramusculaire, en 6 injections quotidiennes espacées de 4 heures. La guérison est obtenue dans tous les cas. Cette association B.A.L.-Ca-E.D.T.A. n'a cependant jamais été utilisée en médecine vétérinaire.

1.323 La Pénicillamine

La D-pénicillamine n'est pas encore utilisée dans les intoxications par le plomb chez l'animal. Chez l'homme, son utilisation donne de bons résultats dans les intoxications par le plomb (57)(96). Cependant les résultats ne semblent pas être supérieurs à ceux obtenus avec l'E.D.T.A.

De plus, la pénicillamine n'est pas encore commercialisée sous forme injectable.

Cependant les comprimés de pénicillamine ne sont pas sans intérêt, de par leur administration facile et à la portée du propriétaire de l'animal malade.

D'autre part, chez le chien, les rechutes ne sont pas rares après un traitement avec l'E.D.T.A. (129). Il est peut-être possible de diminuer la fréquence de ces rechutes en instaurant un traitement d'entretien ambulatoire avec de la D-pénicillamine.

1.33 Utilisation pratique des agents chélateurs

D'après l'étude de l'efficacité clinique des agents chélateurs, le traitement de choix de l'intoxication saturnine est le Ca-E.D.T.A. associé à un traitement symptomatique.

1.331 Chez les grands animaux

La posologie habituellement recommandée chez les grands animaux est 110 mg Ca-E.D.T.A./kg/j (24) (25) (63) (82). L'emploi d'une posologie supérieure est déconseillé car aucun bénéfice n'en résulte, la toxicité du Ca-E.D.T.A. risque alors de se manifester (11) et le prix de revient du traitement augmente. Notons à ce propos que le CALCITETRACEMATE DISODIQUE LAROCHE NAVARRON est vendu en 1980 au prix de 58,95 francs la boîte de 10 ampoules de 10 ml à 5 p. 100. Donc 5 g de Ca-E.D.T.A. valent 58,95 F.

L'utilisation d'une posologie de 110 mg/kg/j chez un bovin de 500 kg, c'est-à-dire 55 g/j, représente donc un coût de près de 650 F/j.

Un tel traitement est inabordable surtout si plusieurs animaux de la même exploitation sont intoxiqués en même temps. Il est donc nécessaire de choisir une posologie plus faible : par exemple 30 à 40 mg/kg/j soit un prix de revient de 200 F/j environ pour un animal de 500 kg. Cette posologie semble elle aussi efficace (cf. 1-3212) et il n'est pas certain qu'elle donne des résultats inférieurs à ceux obtenus avec 110 mg/kg/j.

Quelle que soit la posologie retenue, le Ca-E.D.T.A. doit être dilué avec du sérum salé ou une solution de dextrose à 5 p. 100 de manière à obtenir une concentration finale en agent chélateur de 1 à 2 p. 100.

La posologie quotidienne est répartie en 2 ou mieux 4 administrations.

Les voies intraveineuse lente, intrapéritonéale et sous-cutanée peuvent être employées.

Le traitement est intermittent, avec, par exemple, un arrêt de 2 jours séparant 2 séries de 2 jours de traitement.

1.332 Chez le chien

Chez le chien, la plupart des auteurs retiennent la posologie employée par ZOOK et coll. (130) c'est-à-dire 110 mg/kg/j pendant 5 jours consécutifs. La dose quotidienne ne doit pas excéder 2 g de Ca-E.D.T.A. par animal et elle est répartie sur 4 administrations sous-cutanées. Le coût du traitement est donc toujours inférieur à 25 F/j. La préparation commerciale est diluée à 10 mg Ca-E.D.T.A./ml, avec du sérum salé ou du soluté de dextrose à 5 p. 100.

Les chiens intoxiqués par le plomb manifestent souvent des signes digestifs, avec notamment vomissements et diarrhée qui conduisent à la déshydratation. Le Ca-E.D.T.A. peut alors être administré à la faveur des perfusions intraveineuses pratiquées pour combattre l'état de déshydratation.

Enfin, une fois la guérison obtenue, un traitement ambulatoire d'entretien à la D-pénicillamine peut être instauré pour éviter les rechutes. En se basant sur la posologie humaine, BUCK et coll. (25) recommandent 15 à 50 mg D-pénicillamine/kg/j. L'administration se fait de préférence en 3 prises quotidiennes.

Ainsi, pour un chien de 15 kg, on peut prescrire un demi comprimé de METALCAPTASE N.D. ou de TROLOVOL N.D. **matin**, midi et soir soit 450 mg D-pénicillamine/j.

Le coût de ce traitement est très abordable puisqu'il n'est que de 2,5 F/j environ pour un chien de 15 kg.

1.34 Utilisation du Ca-E.D.T.A. dans le diagnostic de l'intoxication saturnine

L'administration d'E.D.T.A. provoque une très nette augmentation de la plomburie chez l'animal intoxiqué. Ceci peut être mis à profit dans le diagnostic de l'intoxication saturnine : c'est l'épreuve de plomburie provoquée.

La valeur de la plomburie, en l'absence de tout traitement chélateur, est très variable et n'a donc qu'une très faible valeur diagnostique (131). Par contre, après administration de Ca-E.D.T.A., la plomburie va atteindre, chez l'animal intoxiqué, des niveaux bien supérieurs à ceux obtenus chez l'animal sain.

En raison de la variabilité de la plomburie de base chez l'animal intoxiqué, le rapport des plomburies après et avant traitement chélateur est un mauvais critère diagnostique.

Ainsi ZOOK et Coll. (131) relèvent des augmentations de la plomburie 24 heures après le début de l'administration de Ca-E.D.T.A. qui s'échelonnent de 3 à 21 chez les chiens témoins et de 3,7 à 661 chez des chiens intoxiqués.

Les rapports des plomburies après et avant traitement chélateur sont donc trop hétérogènes pour permettre le diagnostic.

Le seul critère à retenir est la valeur de la plomburie provoquée car elle seule permet de différencier nettement un animal sain d'un animal intoxiqué.

En raison de la rapidité de l'élimination rénale du Pb-E.D.T.A. (cf. chapitre II 1-41), le prélèvement d'urine doit être effectué vers la sixième heure après l'administration parentérale de Ca-E.D.T.A., moment où la plomburie est maximale.

L'importance du délai séparant l'administration du chélateur et le prélèvement d'urine peut être illustrée par les résultats d'une épreuve de plomburie provoquée réalisée par le service de Toxicologie de l'Ecole Nationale

Vétérinaire de Lyon sur un fox de 7 ans (70 bis). Ce chien, pour lequel symptômes et commémoratifs permettaient d'établir un diagnostic d'intoxication saturnine, reçut, par voie intraveineuse, 50 mg Ca-E.D.T.A./kg.

La teneur en plomb de l'urine était de :

- 300 $\mu\text{g/l}$ avant l'administration d'E.D.T.A.
- 7500 $\mu\text{g/l}$ 4 heures après l'administration
- 3200 $\mu\text{g/l}$ 24 heures après l'administration

Apparemment guéri après ce traitement, le chien manifesta le mois suivant 3 crises épileptiformes à 15 jours d'intervalle.

Une deuxième épreuve de plomburie provoquée fut alors pratiquée selon le même protocole.

La teneur en plomb de l'urine fut alors de :

- 200 $\mu\text{g/l}$ avant l'administration d'E.D.T.A.
- 5600 $\mu\text{g/l}$ 4 heures après l'administration
- 500 $\mu\text{g/l}$ 24 heures après l'administration

D'après cette observation, le prélèvement d'urine effectué 24 heures après l'injection de l'E.D.T.A. est beaucoup trop tardif. Il ne permet pas l'établissement du diagnostic contrairement au prélèvement réalisé à la quatrième heure.

Chez l'homme, ALBAHARY et coll. (3) considèrent comme pathologique toute plomburie supérieure à 800 $\mu\text{g/l}$ pour les urines émises dans les 10 heures qui suivent l'injection intramusculaire ou intraveineuse de 0,5 à 1 g de Ca-E.D.T.A. Il semble que l'on puisse retenir la même valeur de référence chez l'animal. Ainsi ZOOK et coll. (131), chez le chien, considèrent comme pathologique toute plomburie provoquée supérieure à 820 $\mu\text{g/l}$. Ils prélèvent l'urine 24 heures après le début de l'administration du Ca-E.D.T.A. mais 4 injections sous-cutanées quotidiennes sont réalisées. La posologie utilisée est 110 mg Ca-E.D.T.A./kg/j.

Au total, la valeur de la plomburie 6 heures environ après une administration unique de Ca-E.D.T.A. ou 24 heures après le début d'administrations répétées, permet de porter le diagnostic d'intoxication saturnine quand cette plomburie est supérieure à 800 $\mu\text{g/l}$. Cette épreuve de plomburie provoquée, particulièrement intéressante en raison de sa spécificité et de sa sensibilité, est d'autant plus utile que le diagnostic clinique de l'intoxication par le plomb est souvent délicat.

2 - INTOXICATION PAR LES COMPOSES ARSENICAUX

Depuis sa découverte par STOCKEN et THOMPSON en 1945, le B.A.L. ou dîmercaptopropanol constitue l'antidote de choix des intoxications arsenicales.

2.1. ACTION DETOXIFIANTE DU B.A.L. :

2.11 Bases de cette action :

La toxicité de l'arsenic est liée à son caractère thioloprive. De nombreux systèmes enzymatiques comportent en effet des groupements thiols indispensables à leur activité. Par blocage de ces groupements thiols, les arsenicaux provoquent donc l'inhibition de très nombreux systèmes enzymatiques (15). Le B.A.L., in vitro, par son affinité pour l'arsenic, non seulement protège les enzymes de l'inactivation par les arsenicaux mais peut même réactiver des enzymes déjà inhibées (15)(115)(126).

Lors d'intoxication expérimentale par divers arsenicaux, le B.A.L. assure ainsi une protection efficace (84)(100)(126) et provoque une augmentation de l'élimination urinaire de l'arsenic (101)(116)(126).



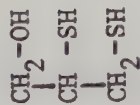
enzyme

+ As-R

dérivé
arsénical



enzyme inactivée



enzyme inactivée

B.A.L.



enzyme active



chélate BAL-
arsénical

SCHEMA DE L'ACTION DU B.A.L.

2.12 Limites de l'action détoxifiante du B.A.L.

L'action antidote du BAL est limitée par différents facteurs (58) :

- La réactivation par le BAL des enzymes inhibées par les arsenicaux est d'autant plus grande que l'inactivation dure depuis peu de temps.
- L'efficacité du BAL est faible lors d'intoxication massive ou ayant entraîné des lésions irréversibles.
- L'élimination du BAL est rapide (cf. chapitre II 2-4). Il faut donc répéter les injections de manière à avoir toujours un excès de dimercaprol libre. En effet, la réaction de formation du chélate BAL-arsenical est une réaction équilibrée. Aussi toute diminution de la concentration du BAL provoque la libération de l'arsenical toxique.
- Enfin la toxicité assez élevée du BAL (cf. chapitre IV-2) ne permet pas de dépasser une certaine posologie.

Ces différents facteurs limitants conditionnent l'utilisation thérapeutique du BAL.

2.2. UTILISATION THERAPEUTIQUE DU B.A.L.

Le B.A.L. est administré par voie intramusculaire profonde.

Les injections doivent être pratiquées toutes les 4 heures les 2 premiers jours, 3 à 4 fois par jour le troisième jour puis 2 fois par jour les 10 jours suivants.

La dose recommandée (8) (25) (56) (71) (82) (118) est de 2,5 à 5 mg/kg/injection et ce aussi bien chez les petits que chez les grands animaux. La posologie la plus forte : 5 mg/kg/injection doit être réservée aux 2 premiers jours du traitement et uniquement lors d'intoxication sévère.

Si l'état de l'animal s'aggrave au début du traitement, la posologie peut être augmentée mais sans jamais dépasser 6 à 7 mg/kg/injection. Le respect scrupuleux de l'horaire des injections est d'une importance capitale pour la réussite du traitement (82).

Malgré ce traitement spécifique contraignant, le pronostic de l'intoxication arsenicale chez les animaux reste sombre, surtout si le diagnostic n'est pas établi précocément et si des lésions organiques étendues se sont produites.

3 - INTOXICATION MERCURIELLE

3.1. ACTION DU B.A.L.

Le B.A.L. présente, par ses 2 fonctions thiols, une grande affinité pour le mercure avec lequel il peut former deux composés : le chélate 1:1 est insoluble dans l'eau au pH physiologique.

Le complexe 2:1 contient 2 molécules de BAL pour un atome de mercure. Il est plus stable et relativement soluble dans l'eau au pH physiologique. C'est donc lui qui assure l'élimination rénale du mercure (6)(37). La réaction de formation du complexe BAL-mercure étant équilibrée, si la concentration de BAL baisse, le complexe tend à se dissocier. Il faut donc là aussi répéter les administrations de dimercaprol.

Comme pour l'arsenic, le BAL peut, in vitro, réactiver des enzymes inhibées par le mercure (13)(122). Lors d'intoxications expérimentales aiguës par des sels de mercure, le BAL assure une bonne protection des animaux à condition que son administration soit très précoce (55)(114).

Le BAL, dans ces expériences, diminue la concentration rénale en mercure (17)(45)(124). Il protège donc efficacement le rein qui est l'organe cible dans ce type d'intoxication.

Son action sur l'élimination du mercure semble par contre négative car les animaux traités avec le BAL éliminent moins de mercure par voie rénale que les animaux témoins (45).

Lors d'intoxication chronique expérimentale par les sels de mercure, le dimercaprol augmente le taux cérébral de mercure. En effet, le cerveau des animaux traités avec le B.A.L. peut contenir jusqu'à 20 p. 100 de mercure de plus que le cerveau des animaux témoins (17).

La redistribution du mercure provoquée par le B.A.L. semble donc néfaste ici puisque le cerveau est un organe cible lors d'intoxication chronique par les sels de mercure.

Enfin, pour les dérivés organiques du mercure, seuls les dérivés arylés semblent justifier l'administration du B.A.L. Pour les autres dérivés, organo-mercuriels, l'action du B.A.L. se révèle inefficace voire même dangereuse (6) (37),

Au total, le B.A.L. peut être utilisé, selon la posologie indiquée pour l'arsenic, dans les intoxications aiguës par les sels de mercure. Le pronostic est, là aussi, fonction de la précocité du traitement.

3.2. ACTION DES AUTRES AGENTS CHELATEURS

L'E.D.T.A. n'est pas indiqué dans l'intoxication mercurielle car son action y est nulle voire nocive. En effet, lors d'intoxication expérimentale de rats par le chlorure mercurique, la mortalité et les lésions rénales sont plus sévères chez les rats traités avec l'E.D.T.A. que chez les animaux témoins (55).

La pénicillamine donne des résultats inconstants mais en général très médiocres dans les intoxications expérimentales aux sels de mercure (5) (124). Par contre la N-acétyl-pénicillamine semble expérimentalement beaucoup plus prometteuse (5) mais son efficacité clinique reste à prouver.

4 - INTOXICATIONS PAR LES AUTRES METAUX LOURDS

Il n'existe pratiquement pas de références sur l'emploi des agents chélateurs dans ces intoxications.

Pour les intoxications par le sélénium et le thallium, l'utilisation du B.A.L. ou de l'E.D.T.A. est inefficace (8)(19)(23). Le BAL augmente même la toxicité rénale du sélénium (82).

Pour l'intoxication par le fer, BUCK et coll. (25) recommandent la déféroxamine (voire chapitre I 231). Cet agent chélateur donne de bons résultats chez l'homme dans l'intoxication aiguë par le fer et dans certaines maladies de stockage du fer (58). La posologie humaine est de 20 mg/kg par voie intraveineuse ou intramusculaire (25).

Enfin, pour le cuivre, l'E.D.T.A. et la pénicillamine sont recommandées (25)(56)(82)(118). Si, in vitro, ces deux chélateurs possèdent de grandes affinités pour le cuivre, aucune référence ne vient attester de leur efficacité clinique. Cependant la pénicillamine est employée avec succès chez l'homme dans la maladie de Wilson, affection métabolique due à une déficience de la fixation du cuivre par manque de céruloplasmine (95).

CHAPITRE IV :

=====

TOXICITE DES AGENTS CHELATEURS

=====

1 - TOXICITE DU Ca-E.D.T.A.

Les accidents hypocalcémiques provoqués par l'E.D.T.A. non calcique ont déjà été abordés antérieurement (cf. chapitre I 2-11). Par ailleurs, nous savons que la présentation orale du Ca-E.D.T.A. n'est pas employée en médecine vétérinaire (cf. chapitre II 1.11). Nous ne traitons donc ici que la toxicité du calcitétracémate disodique administré par voie parentérale.

1.1. Les doses toxiques

Le Ca-E.D.T.A. peut être considéré comme peu toxique comme en témoignent les valeurs de la DL 50 :

- par voie sous-cutanée :
DL50 = 3 g/kg chez le rat (75)(78)
- par voie intrapéritonéale :
DL50 = 4,5 g/kg chez la souris (16)
3 à 7 g/kg chez le rat (16)(46)(75)(78)
6 g/kg chez le lapin (16)
- par voie intraveineuse :
DL 50 = 4 g/kg chez le lapin (16),

Cette DL50, qui varie de 0,5 à 7 g/kg selon les espèces et les voies d'administration (47)(99), est nettement supérieure à la dose thérapeutique qui est de l'ordre de 0,11 g/kg/j (cf. chapitre III 1-221).

Cette faible toxicité s'explique par la pénétration cellulaire réduite et l'élimination rénale rapide de cet agent chélateur.

La toxicité chronique est également peu élevée :

- des injections intrapéritonéales quotidiennes, 5 jours par semaine, de 0,5 g Ca-E.D.T.A./kg chez le lapin et 0,25 g Ca-E.D.T.A./kg chez le chat provoquent la mort de 50 p. 100 des animaux ainsi traités en 78 jours dans l'un et l'autre cas (16).
- chez le chien, pour des doses biquotidiennes de 150, 250 et 500 mg Ca-E.D.T.A./kg administrées par voie intraveineuse, les temps de mortalité 50 p. 100 sont respectivement 40, 18,5 et 13 jours (16).

La toxicité du Pb -E.D.T.A. est voisine de celle du chélate calcique.

Ainsi, pour la voie intraveineuse, la DL 50 du Pb-E.D.T.A. est de

- 4 g/kg chez la souris (69)
- et 1 g/kg chez le lapin (16)

1.2. SYMPTOMATOLOGIE

La toxicité du Ca-E.D.T.A. provoque des symptômes qui peuvent être observés soit au cours d'intoxications expérimentales, soit lors d'utilisation clinique de ce produit.

1.21 Données expérimentales :

Des études expérimentales réalisées sur des rats, des chiens, des veaux et des chevaux (1)(11)(13)(38)(47)(68)(99) permettent de noter les symptômes d'intoxication suivants :

- abattement marqué des sujets
- perte de poids progressive
- diarrhée ~~parfois hémorragique~~, qui conduit à un état de déshydratation
- hématurie, signalée chez le rat (12)
- vomissements répétés, observés chez le chien (1).

Selon la posologie employée et la poursuite ou non des administrations de Ca-E.D.T.A., l'évolution se fait vers le rétablissement ou vers l'aggravation des symptômes précités, ce qui conduit à la dégradation rapide de l'état général puis à la mort.

ARONSON et ROGERSON (12) notent, chez le rat, que les doses de pentobarbital sodique nécessaires pour obtenir un certain état d'anesthésie sont deux fois moindres chez les animaux recevant des injections de Ca-E.D.T.A. que chez des animaux témoins. Ces auteurs pensent que l'E.D.T.A. augmente la perméabilité de la barrière hémato-cérébrale, ce qui provoque la potentialisation de l'effet du barbiturique.

Par ailleurs, l'emploi du Cr-E.D.T.A., chélate très stable, selon une posologie et un protocole identiques à ceux qui, avec le Ca-E.D.T.A., provoquent les symptômes précédemment cités, n'occasionne aucun trouble chez le rat (12). La toxicité du Ca-E.D.T.A. est donc liée au pouvoir chélateur de ce produit.

1.22 Données cliniques

1.221 Symptômes observés chez l'homme

Chez l'homme, il n'est pas exceptionnel de noter, 4 à 8 heures après l'injection de Ca-E.D.T.A. une réaction générale fébrile accompagnée de malaises, d'asthénie, de frissons et d'une sensation de soif (44) (58) (69). Le sujet peut également souffrir de myalgies parfois sévères, de céphalées, d'anorexie voire même de vomissements. Les mictions peuvent devenir plus urgentes et plus fréquentes et elles sont parfois accompagnées de sensations de brûlure. Ces phénomènes d'intolérance seraient dus à des injections intraveineuses trop rapides ou à des doses excessives.

L'injection de Ca-E.D.T.A. peut également provoquer une baisse transitoire des pressions sanguines diastolique et systolique.

Le traitement avec le calcitétracémate peut, plus rarement, s'accompagner de l'apparition des symptômes suivants (27) (44) (58) :

- réactions histamine-like avec éternuements, congestion nasale, écoulement lacrymal
- lésions cutanées semblables à celles observées lors de carence en vitamine B6.
- allongement du temps de prothrombine
- inversion de l'onde T de l'électrocardiogramme
- glucosurie
- anémie
- accidents thrombophlébitiques lors d'injection intraveineuse de Ca-E.D.T.A. en solution trop concentrée.

Par ailleurs, chez les sujets intoxiqués par le plomb, le début du traitement par le Ca-E.D.T.A. peut provoquer une exacerbation des symptômes d'intoxication saturnine. Ceci se rencontre notamment chez les sujets atteints d'encéphalopathie saturnine. Nous savons que l'E.D.T.A. chélate le plomb osseux (cf. chapitre III 1-112). Il est possible que du plomb gagne le cerveau, au début du traitement en raison d'un gradient de concentration sang-cerveau.

Enfin, et c'est là le plus important, l'emploi du Ca-E.D.T.A., chez un certain nombre de patients, s'accompagne du développement d'une insuffisance rénale avec albuminurie, oligurie voire anurie et urémie (69) (98).

L'évolution peut en être fatale même si l'administration de Ca-E.D.T.A. est interrompue. Il est certes délicat de déterminer si cette insuffisance rénale est due à l'E.D.T.A. ou bien à l'affection primitive dont souffrent ces malades et qui est à l'origine de l'emploi de l'agent chélateur.

Néanmoins, la responsabilité de l'E.D.T.A. semble engagée car cette néphrotoxicité se rencontre chez des patients traités pour des affections diverses : intoxication au plomb, surcharge en plutonium, hypercalcémie ...

Les posologies de Ca-E.D.T.A. qui provoquent cette néphrotoxicité sont, la plupart du temps, bien supérieures aux posologies maximales recommandées chez l'homme (69).

1.222 Symptômes observés chez l'animal

Les données cliniques concernant la toxicité du calcitétracémate sont moins nombreuses chez l'animal que chez l'homme.

Un état d'abattement transitoire des animaux après les injections est fréquemment décrit.

Chez un cheval, HOLM et coll. (10) notent que la perfusion intraveineuse de Ca-E.D.T.A. provoque une hypotension accompagnée d'arrêt transitoire de la respiration, une tachycardie, une respiration profonde et laborieuse et des tremblements accusés.

Beaucoup plus grave est l'accident thérapeutique signalé par le Centre Nationale d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (29). Cet accident concerne 5 veaux qui ont ingéré du sulfate de cuivre. Le traitement mis en oeuvre consiste en 2 injections de 10 mg Ca-E.D.T.A./kg, espacées de 48 heures et administrées en perfusion après dilution.

La posologie employée est donc nettement inférieure aux doses habituellement recommandées (cf. chapitre III). Cependant, après la première injection, un veau présente les troubles suivants : décubitus, polypnée et dyspnée, toux sèche. Tout rentre dans l'ordre en quelques heures.

Dans les minutes qui suivent la deuxième injection, 48 heures plus tard, les 4 veaux qui n'avaient subi aucun trouble lors de la première administration, présentent : tremblements, toux, suffocation, salivation et diarrhée. Trois de ces animaux meurent en 2 heures en émettant une écume sanglante par le nez et la bouche.

Cet accident thérapeutique demeure isolé et inexpliqué. Il ne peut donc remettre en cause, à lui seul, l'emploi du Ca-E.D.T.A. Il doit cependant nous inciter à faire preuve de vigilance et de prudence.

Au total, mis à part le problème de la néphrotoxicité, le Ca-E.D.T.A. a un effet irritant et semble-t-il un effet "histaminique" (136).

L'effet irritant est responsable des réactions générales fébriles, des accidents thrombophlébitiques et de la douleur locale engendrée par les injections sous-cutanée et intramusculaire. Son importance peut être réduite en diluant les solutions et en les injectant lentement.

Enfin, le Ca-E.D.T.A. semble posséder un effet "histaminique" qui serait responsable :

- des réactions histamine-like et des hypotensions observées chez l'homme
- des symptômes observés par HOLM et coll. chez un cheval et par le Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires chez des veaux.

Cet effet histaminique s'explique peut-être par le fait que les molécules d'E.D.T.A., et d'histamine possèdent en commun le radical éthylène-diamine. Or ce radical est très important pour l'activité de l'histamine.

1.3. ETUDE DES LESIONS ET DE LEUR PATHOGENIE

1.31 L'atteinte rénale

Nous avons vu que, chez l'homme, l'emploi du Ca-E.D.T.A. s'accompagne parfois du développement d'une insuffisance rénale avec albuminurie, oligurie voire anurie et urémie.

Lors d'évolution fatale, l'autopsie permet de révéler des lésions rénales.

1.311 Lésions rénales :

1.3111 Chez l'homme :

Les lésions constatées lors des autopsies comprennent généralement la nécrose de certains territoires rénaux avec oblitération de la lumière des tubules et vacuolisation de l'épithélium tubulaire. Par ailleurs les glomérules présentent des cellules anormalement volumineuses et une obstruction des espaces de Bowman par des éosinophiles (43)(98).

1.3112 Chez l'animal :

Les études de toxicité expérimentale permettent de retrouver, chez l'animal, des lésions similaires à celles observées chez l'homme.

Macroscopiquement, chez le rat, les reins sont élargis, tuméfiés et leur corticale est pâle. Ceci se constate avec l'emploi des chélates sodique, calcique et plombique de l'E.D.T.A. (99).

L'examen microscopique révèle toujours l'existence d'une dégénérescence vacuolaire ou hydropique du tube contourné proximal aussi bien chez le rat (21)(38)(97), le chien (1) que chez le veau (11).

Lès cellules de l'épithélium tubulaire sont enflées et renferment de volumineuses vacuoles intracytoplasmiques. Leur noyau est pycnotique et les membranes cellulaires sont parfois détruites. Les vacuoles paraissent vides au microscope optique (38) et ne renferment ni graisse, ni glycogène car elles ne se teignent pas avec les colorants classiques de ces derniers (38)(47)(99).

L'importance et l'étendue de ces lésions rénales dépendent de la posologie de calcitétracémate employée (47). Les lésions débutent par la partie la plus proximale du tube contourné proximal, puis, lorsque la posologie augmente, elles gagent peu à peu tout le tube contourné proximal.

Des doses de Ca-E.D.T.A. encore plus élevées entraînent, en plus, la dégénérescence parenchymateuse du tube contourné distal avec pycnose, chromatolyse, présence de débris intratubulaires granuleux amorphes, oedème de quelques cellules des anses de Henlé et envahissement des tubes collecteurs par des cylindres hyalins et amorphes.

La quantité de Ca-E.D.T.A. nécessaire à l'apparition de lésions rénales décelables chez 50 p. 100 des rats traités, par voie intra-péritonéale, pendant 16 jours est de 203 mg Ca-E.D.T.A./kg/j. En dessous de 62,5 mg Ca-E.D.T.A./kg/j, aucun rein ne présente de lésions histologiques (47).

Chez la souris, pour le Pb-E.D.T.A., l'atteinte rénale est de règle à partir de 500 mg Pb-E.D.T.A./kg/j administrés par voie intraveineuse pendant 14 jours.

Les études en microscopie électronique confirment les résultats de la microscopie optique. BRAIDE (20) retrouve ainsi de grandes vacuoles remplies de floculations constituées d'un matériel dense aux électrons.

Les images de microscopie électronique révèlent aussi une augmentation de l'activité lysosomale de l'épithélium du tube contourné proximal : les cellules renferment de nombreux lysosomes de taille anormalement grande et contenant des débris cellulaires ressemblant à des composants mitochondriaux. Les mitochondries ne présentent pas d'anomalie mais leur nombre est inférieur à la normale. BRAIDE (20) note également une diminution de la densité électronique de la membrane basale des corpuscules de Malpighi.

Ces lésions rénales induites par le calcitétracémate sont le plus souvent réversibles chez l'homme comme chez l'animal (34)(47)(58)(99). Il est intéressant de savoir si ces lésions s'accompagnent d'altérations de la fonction rénale.

1.312 Altérations de la fonction rénale

L'exploration fonctionnelle rénale de rats et de chiens intoxiqués au Ca-E.D.T.A. aux doses provoquant les lésions rénales décrites, révèle que les paramètres suivants ne subissent aucune modification significative :

- pH urinaire (47)
- débit urinaire (47)
- teneur de l'urine en albumines (38)(47)
- taux de créatinine sérique (38)
- taux d'urée sanguine (1)(38)
- élimination rénale de chélates marqués au C^{14} (38)
- aptitude de coupes de cortex rénal à accumuler le para aminohippurate (38)
- élimination urinaire et concentration plasmatique des ions Na^+ , K^+ , Cl^- (1)

Si l'intégrité de la fonction rénale semble conservée, on observerait par contre une perte de réserve fonctionnelle, c'est-à-dire une réduction de la faculté de réponse à une sollicitation. Nous savons, en effet, que, chez le chien, l'acétate de sodium augmente la sécrétion tubulaire des acides et notamment de l'acide para-amino-hippurique. Or, chez le chien présentant des lésions rénales dues au Ca-E.D.T.A., AHRENS et ARONSON (1) notent une diminution de l'aptitude de l'acétate de sodium à stimuler la sécrétion tubulaire de l'acide para-amino hippurique.

Par ailleurs, les reins présentant des lésions préexistantes ou évoluant dues à la vitamine D2 ou au plomb, ne se montrent pas plus vulnérables à l'action du Ca-E.D.T.A. que des reins témoins (38).

A la suite de ces différentes expériences, plusieurs auteurs réfutent le qualificatif de "néphrotoxique" attribué au Ca-E.D.T.A. tout en admettant que la surveillance de la fonction rénale soit justifiée lors de traitement au Ca-E.D.T.A.

1.313 Pathogénie de l'atteinte rénale

De nombreuses hypothèses sont avancées pour tenter d'expliquer les lésions rénales induites par le Ca-E.D.T.A.

Le chélate de strontium de l'E.D.T.A. entraîne, à doses équimolaires, les mêmes lésions rénales que le chélate calcique (47). Ceci n'est pas surprenant puisque l'affinité de l'E.D.T.A. pour le strontium est inférieure à celle pour le calcium : les constantes de stabilité du Sr-E.D.T.A. et du Ca-E.D.T.A. sont respectivement $10^{8,63}$ et $10^{10,59}$ (46). Par contre le chélate de Cr^{51} ne produit aucune lésion rénale chez le chien (1). Ce chélate est très stable, beaucoup plus que le chélate Ca-E.D.T.A.

L'E.D.T.A. agit donc bien sur le rein par un phénomène de chélation.

L'alcalinisation des urines par emploi de bicarbonate de soude ou leur acidification par le chlorure d'ammonium ne modifient pas de manière significative la néphrotoxicité de l'E.D.T.A. chez le rat (47).

L'emploi de Ca-E.D.T.A. marqué au C^{14} montre que les vacuoles ne sont pas de simples dépôts de chélates ; si elles en contiennent, c'est à l'état de traces (38).

DIPALMA (37) pense que l'E.D.T.A. chélate un oligoélément métallique, tel que le fer ou le manganèse, indispensable au fonctionnement d'un système enzymatique essentiel du rein. Mais, chez le rat, 24 heures après l'injection d'une dose de 2100 mg Ca-E.D.T.A./kg, SCHWARTZ et coll. (104) n'observent aucune diminution significative de la teneur du cortex rénal en Zn, Fe, Mn, Cu, Mg, Co ou Cu. Les teneurs en Ca et en Zn sont même augmentées de 25 p. 100 par rapport aux témoins.

DOOLAN et coll. (38) aboutissent à un résultat identique et en déduisent que les vacuoles ne semblent pas être l'expression morphologique d'une lésion biochimique qui résulterait de la chélation d'un métal essentiel.

Mais l'inhibition d'un système enzymatique peut exister sans modification de la teneur en métal. En effet, des liaisons peuvent s'établir in situ par formation de complexes ternaires :
enzyme - métal - agent chélateur.

L'existence de tels complexes ternaires est proposée par CARPY (26) pour expliquer l'inhibition, in vitro, de l'anhydrase carbonique érythrocytaire bovine B par différents agents chélateurs dont l'E.D.T.A. (cf. chapitre I). A ce propos, notons que l'inhibition de l'anhydrase carbonique ne semble pas pouvoir expliquer la néphrotoxicité

de l'E.D.T.A. puisque CARPY n'obtient cette inhibition in vitro qu'avec des concentrations élevées de chélateur, concentrations qui ne sont jamais atteintes dans l'organisme.

SCHWARTZ et coll. (104) étudient une intervention éventuelle des lysosomes dans la vacuologénèse. Ils réalisent ainsi des dosages d'enzymes lysosomales rénales 2 heures et 24 heures après l'administration de calcitétracémate à des rats. Deux heures après l'administration du Ca-E.D.T.A., les vacuoles sont déjà visibles alors que les enzymes lysosomales ne subissent aucune modification. Par contre, à la vingt-quatrième heure, la concentration des reins en enzymes lysosomales est diminuée, or à ce moment-là, pratiquement tout le Ca-E.D.T.A. injecté a déjà été éliminé.

Les modifications enzymatiques sont donc secondaires à la vacuolisation et le Ca-E.D.T.A. n'agit pas directement sur les enzymes lysosomales.

D'ailleurs des études, in vitro, montrent que le Ca-E.D.T.A. n'entraîne aucune altération des systèmes enzymatiques lysosomaux.

Autre hypothèse avancée : la formation des vacuoles par pinocytose (38). Ainsi SCHWARTZ et coll. (104) pensent que les vacuoles sont élaborées par un processus de pinocytose de l'E.D.T.A., suivi de la confluence des vacuoles entre elles et éventuellement avec d'autres organites intracytoplasmiques.

Un mécanisme identique est décrit pour expliquer la vacuolisation produite dans les tubules rénaux par le saccharose et le mannitol.

Or les vacuoles produites par le Ca-E.D.T.A. sont similaires à celles obtenues avec le mannitol et le saccharose. De plus ces dernières substances, comme le Ca-E.D.T.A., sont métaboliquement inertes, ont une aire de distribution essentiellement extracellulaire et ont une élimination rénale qui est fonction directe de la filtration glomérulaire (38).

Cependant, la concentration en chélate de l'urine tubulaire ne semble pas intervenir dans la vacuologénèse. En effet, les vacuoles apparaissent d'abord dans le premier segment du tube contourné proximal alors que la concentration en chélate est supérieure dans la lumière des segments plus distaux (38). A l'heure actuelle, l'hypothèse la plus intéressante sur la pathogénie de la toxicité rénale du Ca-E.D.T.A. est proposée par BRAIDE (20) :

Le liquide tubulaire proximal des mammifères contient, normalement, une albumine en concentration faible mais définie. Cette albumine est réabsorbée activement par pinocytose par les cellules épithéliales des tubes proximaux et n'apparaît donc pas dans l'urine définitive. Toute augmentation de la concentration en albumine du liquide du tube contourné proximal déclenche une augmentation de la pinocytose.

Nous avons vu par ailleurs (cf. chapitre I 3-2) que l'E.D.T.A. augmente la dégradation du collagène. BRAIDE pense que la diminution de la densité électronique de la membrane basale glomérulaire est due à une augmentation de la dégradation du collagène de cette membrane. Or la membrane basale du glomérule est la principale barrière de filtration. Le Ca-E.D.T.A., en altérant cette membrane, permettrait un passage accru d'albumine plasmatique dans le liquide tubulaire. Ceci serait responsable d'une augmentation du nombre de vésicules de pinocytose dans l'épithélium tubulaire proximal. Les produits de la collagénolyse pourraient eux aussi contribuer à augmenter l'activité pinocytosique.

Cette hypothèse, très séduisante, mérite certainement d'être approfondie. Ainsi arrivera-t-on peut-être à élucider totalement la pathogénie de la néphrotoxicité du Ca-E.D.T.A.

En définitive, en médecine vétérinaire, les ~~risques~~ d'accidents rénaux lors de l'utilisation du Ca-E.D.T.A. semblent faibles car il faut des administrations prolongées ou des doses importantes pour provoquer des lésions rénales.

Il est cependant nécessaire, lors d'emploi du Ca-E.D.T.A. de s'assurer d'un fonctionnement rénal satisfaisant puisque l'élimination des métaux toxiques, sous forme de chélates de l'E.D.T.A., s'effectue exclusivement par voie urinaire.

1.32 Atteinte du tube digestif

Lors d'intoxication expérimentale par le calcité-tracémate, les animaux présentent des symptômes d'ordre digestif : vomissements chez le chien (1) et surtout diarrhée, parfois hémorragique chez le chien (1), le rat (12)(38) et le veau (11).

Cet effet digestif du Ca-E.D.T.A. conduit à rechercher si le tube digestif des animaux intoxiqués présente des lésions et des altérations fonctionnelles et à s'interroger sur leur pathogénie.

1.321 Lésions du tube digestif

1.3211 Lésions macroscopiques

L'intestin grêle est friable, oedémateux congestionné et hémorragique (1)(11)(12). La paroi intestinale est anormalement mince et son poids est diminué de façon significative par rapport à celui d'animaux témoins (12).

Le duodénum est le segment le plus altéré.

La muqueuse du colon présente parfois des hémorragies locales (12).

1.3212 Lésions microscopiques

Des études histologiques chez le chien (1), le veau (11) et le rat (12)(21)(22) mettent en évidence une destruction avancée de l'épithélium intestinal. Le premier stade lésionnel comporte l'apparition, dans les cellules épithéliales, de corps cytoplasmiques hyalins nombreux et volumineux. Le cytoplasme subit un début de vacuolisation. Les cellules jeunes et celles en mitose sont les plus touchées.

L'étape suivante voit la désintégration des corps hyalins, la diminution puis la disparition de l'éosinophilie des cellules épithéliales et la poursuite de la vacuolisation de leur cytoplasme. Les noyaux des cellules épithéliales subissent pycnose puis caryorrhexie. L'index mitotique est nettement diminué puisque les figures mitotiques sont moins nombreuses que dans les mêmes segments intestinaux d'animaux témoins ; la différence étant statistiquement significative. Les villosités intestinales se raccourcissent, se fragmentent puis disparaissent totalement. Au stade ultime, l'épithélium paraît atrophié et desquamé. Le stroma conjonctif, la tunique musculaire et le plexus d'Auerbach ne présentent aucune lésion (22). Enfin, on note des infiltrations de leucocytes surtout des mononucléaires et polynucléaires éosinophiles. On retrouve en particulier souvent un amas de mononucléaires au-dessus de la muscularis mucosa (22).

1.3213 Lésions en microscopie électronique

La microscopie électronique révèle que les mitochondries sont parmi les organites les plus atteints (22). Elles apparaissent extrêmement gonflées ; ces mitochondries "enflées" ne sont rien d'autre que les corps cytoplasmiques hyalins que la microscopie optique permet de voir.

Si la membrane mitochondriale externe n'est pas affectée, la membrane interne est fragmentée. L'intérieur des mitochondries contient des amas de matériaux floconneux et denses aux électrons. Par ailleurs, le réticulum endoplasmique subit une dilatation marquée et le nombre des ribosomes libres est très nettement diminué.

1.322 Altérations de la fonction digestive

Comme l'exposé des lésions intestinales permet de le supposer, le fonctionnement de l'intestin est gravement perturbé.

Ainsi l'absorption intestinale du glucose est presque totalement arrêtée bien que la concentration plasmatique en glucose reste inchangée au cours du traitement par le Ca-E.D.T.A. (1).

A l'inverse des composés qui ne sont pas normalement, absorbés par l'intestin, parviennent à traverser la muqueuse intestinale. Ainsi, à l'état normal, l'absorption du Cr^{51} -E.D.T.A. par l'intestin grêle est très faible. Mais chez le chien intoxiqué par le Ca-E.D.T.A., 20 p.100 d'une dose de Cr^{51} -E.D.T.A. placée dans la lumière intestinale se retrouve dans l'urine (1).

Chez le rat, même résultat puisque l'absorption intestinale du Cr^{51} -E.D.T.A. est multipliée par 5 à 7 fois lors d'intoxication par le Ca-E.D.T.A. (12)(22).

De même, l'absorption du L-xylose est très nettement accrue (1).

Il se produit donc une perte de la sélectivité de la perméabilité intestinale. Cette perte de sélectivité semble être concomitante à la disparition de l'épithélium villositaire (22).

1.323 Pathogénie

L'action toxique de l'E.D.T.A. sur l'intestin est due à un phénomène de chélation. En effet, l'administration de Cr^{51} -E.D.T.A., chélate très stable, à la posologie qui, avec le Ca-E.D.T.A., provoque les lésions intestinales précitées, n'entraîne ni lésion, ni modification de perméabilité de l'intestin (1)(7)(12)(22). Les tentatives visant à démontrer des variations dans la concentration en divers ions de la paroi intestinale après administration de Ca-E.D.T.A. ne sont pas très concluantes. En effet si la concentration de Ca augmente et les concentrations de Mn, Cu et Zn diminuent, les différences sont trop faibles pour que leur signification statistique soit convaincante (12). De toutes façons, comme pour le rein, on peut invoquer une inactivation in situ d'un ou plusieurs oligoéléments métalliques par formation de complexes ternaires.

La toxicité intestinale, par contre, ne semble pas liée à l'augmentation de la dégradation du collagène que provoque le Ca-E.D.T.A. En effet, aucune altération du stroma conjonctif ne peut être décelée.

BRAIDE et ARONSON (22) remarquent que la disparition de l'épithélium intestinal se produit, chez le rat, entre la vingt-quatrième et la trente sixième heure après le début de l'administration de Ca-E.D.T.A. Or, chez le rat, les cellules de la muqueuse intestinale se régénèrent toutes les 27 à 40 heures.

De plus, la diminution de l'index mitotique et de la densité cellulaire est nette dès 24 heures après le début de l'administration du Ca-E.D.T.A.

BRAIDE et ARONSON en concluent que le Ca-E.D.T.A. interfère avec la régénération des cellules épithéliales.

Les divisions cellulaires sont sous la dépendance de la synthèse d'A.D.N. Or, dans certaines conditions, l'administration de Ca-E.D.T.A. provoque une nette diminution de la synthèse d'A.D.N. (119). Ainsi, si le Ca-E.D.T.A. provoque un blocage de la synthèse d'A.D.N., il provoque l'arrêt de la production de nouvelles cellules et donc il empêche la régénération de l'épithélium intestinal.

La synthèse de l'A.D.N. peut être bloquée par chélation du Zn qui est indispensable à cette synthèse. D'ailleurs le Zn-E.D.T.A. contrairement au Ca-E.D.T.A., n'affecte pas la synthèse de l'A.D.N. chez le rat (119). De plus nous savons que l'administration de Ca-E.D.T.A. augmente nettement l'élimination urinaire du Zn (89).

Un autre processus peut expliquer le blocage de la synthèse d'A.D.N. : c'est le manque d'énergie cellulaire, ce qui fait intervenir les mitochondries. En effet le gonflement des mitochondries s'accompagne souvent d'un découplage de la phosphorylation oxydative, ce qui peut inhiber la synthèse de l'A.D.N. et donc empêcher une cellule d'entrer dans la phase mitotique du cycle cellulaire (22).

Différentes hypothèses, en relation avec l'action chélatrice de l'E.D.T.A., sont envisageables pour expliquer le mécanisme de gonflement des mitochondries (22). Le métabolisme de divers cations métalliques est en effet essentiel à la fonction mitochondriale. Les recherches en ce sens méritent d'être poursuivies.

Au total, la toxicité intestinale du Ca-E.D.T.A. semble due à un phénomène de chélation qui interfère avec la synthèse de l'A.D.N. et/ou avec le fonctionnement des mitochondries.

1,33 Atteintes des autres organes

Après l'administration de doses létales de Ca-E.D.T.A. à des veaux, ARONSON, HAMMOND et STRAFUSS (11) constatent outre les lésions rénales et intestinales déjà décrites, des altérations de différents organes :

- le coeur est dilaté et rond. Des suffusions hémorragiques sous endocardiques sont constantes. Hyperplasie endothéliale et infiltration leucocytaire sont également rencontrées.
- les glandes surrénales présentent des hémorragies, en particulier à la jonction corticomédullaire.
- Les noeuds lymphatiques, dans leur zone corticale, présentent souvent oedème, pétéchies et présence de cellules inflammatoires du type macrophage et leucocyte.
- La taille des corpuscules de Malpighi de la rate est réduite.
- Enfin, on note une hyperhémie des poumons, du thymus, de la pituitaire et du cerveau.

AHRENS et ARONSON (observation non publiée citée par ARONSON et coll. (11)) retrouvent des modifications pathologiques similaires chez l'homme et le chien. La pathogénie de ces lésions n'est pas encore élucidée.

En définitive, le Ca-E.D.T.A. possède une toxicité certaine mais qui reste limitée. Les risques liés à l'emploi du Ca-E.D.T.A. en médecine vétérinaire sont faibles car les traitements sont limités dans le temps et les doses thérapeutiques sont éloignées des doses toxiques.

2 - TOXICITE DU B.A.L.

La toxicité du B.A.L. est loin d'être négligeable ainsi qu'en attestent les effets secondaires notés chez l'homme et les symptômes relevés lors d'expérimentations animales.

2.1. TOXICITE CHEZ L'HOMME

Chez l'homme, l'administration du B.A.L. entraîne souvent des effets secondaires (44)(58)(79)(117). Ces réactions se produisent dès les doses thérapeutiques puisqu'elles se rencontrent chez 50 p.100 des sujets qui reçoivent 5 mg B.A.L./kg par voie intramusculaire.

L'effet le plus net est une augmentation des pressions artérielles systolique et diastolique accompagnée de tachycardie. Cette hypertension apparaît dans les 5 minutes qui suivent l'administration du dimercaprol mais ne dure guère plus de 2 heures.

Il en est de même pour les autres symptômes observés et qui sont par ordre de fréquence décroissante :

- nausées et parfois vomissements
- céphalées
- sensation de brûlure des lèvres, de la gorge et parfois de constriction du thorax ou des mains
- hyperlacrymation, rhinorrhée et sialorrhée
- hypersudation
- douleur abdominale
- apparition occasionnelle d'abcès stérile au point d'injection.

En outre, chez l'enfant, une réaction fébrile peut débiter après la deuxième ou troisième injection et persister jusqu'à la fin du traitement.

A 3 mg B.A.L./kg/injection, 30 p. 100 des enfants manifestent cette poussée fébrile.

Deux enfants qui, à la suite d'une erreur de posologie, reçurent 40,5 mg/kg pour l'un, 25 mg/kg pour l'autre présentèrent de l'hypertension, des convulsions puis un état comateux. La guérison fut totale en moins d'une heure.

Les effets secondaires de l'administration du dimercaprol sont donc nombreux et souvent alarmants. Cependant leur durée est brève : moins de 4 heures. De plus, aucun effet cumulatif n'est à craindre si un délai d'au moins 4 heures sépare les injections. Enfin, les réactions sont moins sévères chez les patients intoxiqués par des métaux lourds. La toxicité des chélateurs du B.A.L. est moindre, en effet, que celle du B.A.L. lui-même (44)(58).

2.2. TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

2.21 Doses toxiques

La DL50 du dimercaptopropanol est d'environ 100 mg/kg pour la voie parentérale chez le rat et le lapin (23)(35)(55)(126)(127).

La toxicité chronique est mal connue. Chez le lapin, l'injection intramusculaire de 15 mg BAL/kg/j pendant 12 jours provoque une baisse de poids progressive et la mort d'un sujet sur 10 (23). Par contre, des doses de 10 mg BAL/kg/j pendant 56 j. et 50 mg BAL/kg/j pendant 14 j. n'entraînent presque pas d'effet toxique chez des rats. Leur croissance notamment n'est pas affectée (117).

2.22 Symptômes d'intoxication

L'administration de doses toxiques mais sublétales à des souris, rats, lapins, chats ou chiens provoque les symptômes suivante (10)(39)(83)(126) :

- apathie
- larmolement
- blépharospasme
- oedème conjonctival
- salivation
- vomissements notés chez le chien

Ces symptômes peuvent régresser sans laisser de séquelles.

Si des doses plus importantes sont administrées, apparaissent ensuite :

- tremblements musculaires d'intensité croissante
- augmentation de la fréquence des mictions (chez le chat)
- ataxie locomotrice
- convulsions cloniques et toniques généralisées.

A ce stade, le rétablissement est exceptionnel. Le plus souvent, dans une phase terminale, les animaux présentent :

- respiration lente et profonde
- pouls rapide et filant
- nystagmus
- état comateux alternant avec des phases de convulsions.

La mort survient en général dans les quelques heures qui suivent l'administration du B.A.L.

Il faut souligner que, lorsque l'évolution n'est pas fatale, la guérison est rapide et totale. Ainsi, 5 heures après l'administration d'une dose égale à 2/3 de la DL 50, des chats, pourtant sévèrement intoxiqués, ne présentent plus aucun symptôme (83).

2.23 Perturbations biochimiques

Les symptômes précités s'accompagnent de perturbations biochimiques (39)(83) qui comportent :

- au niveau sanguin : une acidose, une augmentation de la teneur en acide lactique, une diminution de la concentration en CO_2 , une hyperglycémie initiale suivie d'hypoglycémie.

- au niveau hépatique : diminution de la teneur en glycogène, diminution de la concentration de K^+ et augmentation de celles de Na^+ et Cl^- .

Enfin, des expériences utilisant l' I^{131} montrent que le B.A.L. peut bloquer la captation par la thyroïde de cet I^{131} (35).

2.24 Lésions

Le tableau lésionnel est pauvre puisqu'il ne comprend qu'une congestion des viscères et la présence occasionnelle de liquide dans les cavités thoracique et abdominale (39).

Chez le chat, oedème et pétéchies pulmonaires sont, en outre, signalés (83).

2.25 Pathogénie

Certains organes ont un rôle important vis-à-vis de la toxicité du dimercaprol. Ce sont le système nerveux central, le foie et le système cardio-vasculaire.

Le système nerveux central semble un organe cible en raison des symptômes nerveux présentés par les animaux intoxiqués : nystagmus, ataxie locomotrice, convulsions. Les convulsions ne sont pas d'origine hypoglycémique. Elles sont d'origine sous-corticale et peuvent être combattues par l'administration de pentobarbital sodique (39).

L'importance du foie est démontrée par le fait que la toxicité du BAL est plus grande chez les animaux lorsqu'ils souffrent d'insuffisance hépatique expérimentale (117). Le foie peut intervenir, soit comme organe cible, soit en raison de son rôle important dans la dégradation et l'élimination du B.A.L.

Enfin, le système cardio-vasculaire est un organe cible capital.

Le BAL provoque la constriction réversible des vaisseaux de la peau et des muscles squelettiques. Cette vasoconstriction provoque l'hypertension notée avec les doses les plus faibles de BAL. Aux doses supérieures, le BAL provoque des dégâts capillaires et la faillite vasculaire périphérique d'où hypotension, pouls rapide et filant, augmentation de l'hématocrite et diminution de la volémie (30)(39)(66).

Par ailleurs, l'adjonction de Dimercaptrôl au liquide de perfusion de préparations de coeurs isolés provoquent des modifications de l'électrocardiogramme et l'arrêt cardiaque (126).

Le mécanisme intime de l'action toxique du dimercaprol consiste vraisemblablement dans l'inhibition de divers systèmes enzymatiques.

Par son action chélatrice, le BAL inhibe in vitro, de nombreuses métallos-enzymes (voire chapitre I 3-2).

Ce mode d'action permet d'expliquer la réversibilité totale des effets toxiques des doses les plus faibles et la moindre toxicité des chélates métalliques du BAL.

Au total, le BAL possède une toxicité certaine et, dès les doses thérapeutiques, des effets secondaires sont à craindre.

Si, en général, ces effets secondaires sont réversibles et sans réelle gravité, ils limitent cependant les doses de BAL administrables.

3 - TOXICITE DE LA PENICILLAMINE

La toxicité de la pénicillamine dépend beaucoup de la forme de pénicillamine considérée. La D-pénicillamine est relativement atoxique et la plupart des accidents constatés sont dus aux formes L et D.L.

Ainsi l'activité antipyrédoxine semble l'apanage de la L-pénicillamine.

Cependant il est difficile d'apprécier la toxicité due à chaque forme car souvent les auteurs ne précisent pas s'ils utilisent la D, la L ou la D.L. pénicillamine.

3.1. TOXICITE CHEZ L'ANIMAL

La toxicité chez l'animal est très mal connue. La DL50 de la D.L. pénicillamine, chez le rat, est de 335 mg/kg pour la voie intrapéritonéale et de 365 mg/kg pour la voie orale (5).

Les symptômes observés sont une salivation profuse et des convulsions. La mort survient en 3 à 72 heures en général (5).

La DL 50 de la D-pénicillamine n'est pas déterminée.

L'administration orale de 1200 mg D-pénicillamine/kg à des rats ne provoque aucun symptôme.

Sur 5 rats recevant 2500 mg/kg per os un seul meurt (5). De même, la majorité des rats survivent à l'administration de 10 000 mg/kg toujours pour la forme D (95).

Aux doses thérapeutiques conseillées, les animaux peuvent manifester quelques effets secondaires : vomissements, apathie, diminution de l'appétit (25)(71).

3.2. TOXICITE CHEZ L'HOMME

Chez l'homme, les accidents thérapeutiques sont mieux connus. Ce sont principalement des réactions d'hypersensibilité et des accidents digestifs ou rénaux (2)(44)(54)(58)(69)(95).

3.21 Réactions d'hypersensibilité

Le début du traitement à la pénicillamine peut provoquer des réactions d'hypersensibilité avec fièvre, prurit localisé ou généralisé, éruptions érythémateuses urticariennes ou eczématiformes, leucopénie, éosinophilie et thrombopénie.

Ces réactions nécessitent l'arrêt du traitement.

3.22 Accidents digestifs

Ce sont des accidents précoces et bénins comprenant nausées, anorexie, agueusie et plus rarement des vomissements.

3.23 Accidents rénaux

La pénicillamine peut provoquer un syndrome néphrotique. Cette néphrotoxicité se rencontre principalement avec la D-L pénicillamine. Elle serait due à des phénomènes allergiques.

3.24 Accidents divers

- Une extravasation sanguine dans la peau aux points de pression (coudes, genoux, orteils) se rencontre parfois lors d'administrations prolongées de doses importantes de pénicillamine.

- Un cas de névrite optique pyridoxinosensible est signalé.

- Rarement, un syndrome systémique ressemblant au lupus erythémateux peut apparaître après un an ou deux d'administration de la pénicillamine.

En définitive, la toxicité de la pénicillamine ne doit pas poser de problème en médecine vétérinaire. En effet, les traitements sont toujours de courte durée contrairement à la médecine humaine où les administrations sont poursuivies pendant plusieurs mois, voire plusieurs années. Il faut cependant n'utiliser que la forme D, forme de loin la moins toxique.

CONCLUSIONS

=====

L'emploi thérapeutique des agents chélateurs dans les intoxications par les métaux lourds, qui ne constitue que l'un des aspects de la chélation, permet d'améliorer le pronostic de ces intoxications.

Cependant, devant un animal intoxiqué par un métal lourd, le thérapeute ne doit pas penser que l'utilisation des agents chélateurs constitue le traitement miracle.

Il faut en effet tenir compte des phénomènes de compétition entre l'agent chélateur et les ligands corporels pour le métal toxique. Des phénomènes de compétition existent également entre le métal toxique et les métaux endogènes vis-à-vis de l'agent chélateur.

Par ailleurs, les agents chélateurs ne réparent pas les lésions organiques et ne dispensent pas du traitement symptomatique.

Le thérapeute doit, en outre, savoir que l'élimination des agents chélateurs est rapide, ce qui nécessite la répétition des administrations, et que seule la pénicillamine est utilisable par voie orale.

La toxicité des agents chélateurs, bien que faible dans l'ensemble, peut cependant provoquer des effets secondaires qui, en particulier avec le B.A.L., se rencontrent dès les doses thérapeutiques.

Si dans l'intoxication par le plomb, l'utilisation du $\text{Ca-Na}_2\text{-E.D.T.A.}$, à une certaine posologie et selon un certain rythme, permet d'obtenir un résultat appréciable, pour les autres intoxications, le pronostic, même avec les agents chélateurs, reste sombre.

Le B.A.L. peut cependant être bénéfique, à condition d'être utilisé précocement, dans l'intoxication arsenicale et dans l'intoxication aiguë par les sels mercuriques.

Les références cliniques manquent, actuellement, pour apprécier la valeur de l'emploi des agents chélateurs dans les autres intoxications.

Ainsi, connaissant le mode d'action, le métabolisme, la toxicité, les indications et la posologie des différents agents chélateurs, le thérapeute pourra utiliser ces derniers avec le maximum de profit et le minimum de déboires.

Vu :

LE DIRECTEUR

de l'École Nationale Vétérinaire de Lyon,



LE PROFESSEUR RESPONSABLE

de l'École Nationale Vétérinaire,



Vu :

LE DOYEN,

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,



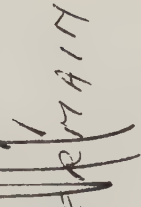
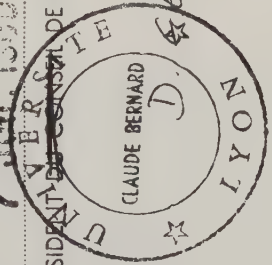
Vu et permis d'imprimer

LYON, le

7 JUL 1990

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ

LYON I



B I B L I O G R A P H I E

=====

- 1 - AHRENS (F.A.), ARONSON (A.L.)
A comparative study of the toxic effects of calcium and chromium chelates of EDTA in the dog.
Toxicol. appl. Pharmacol., 1971, 18, 10-25.
- 2 - ALBAHARY (C.), GUILLAUME (J.)
Saturnisme et pénicillamine.
Press. méd., 1966, 74, n° 43, 2193-2196.
- 3 - ALBAHARY (C.), TRUHAUT (R.), BOUDENE (C.), DESOILLE (H.)
Le dépistage de l'imprégnation saturnine par un test de mobilisation du plomb.
Press. méd., 1961, 69, 2121-2123.
- 4 - ALBERT (A.)
La chélation. Applications analytiques et thérapeutiques.
Thèse Méd. Vét., Alfort, 1963.
- 5 - APOSHIAN (H.V.), APOSHIAN (M.M.)
N-acetyl-DL-penicillamine, a new oral protective agent against the lethal effects of mercuric chloride.
J. pharmacol. exp. Ther., 1959, 126, p. 131-135.
- 6 - ARMAND (J.)
Antidotes et intoxications aiguës.
Collection de médecine légale et de toxicologie médicale, Masson, Paris, 1971, 194 p.
- 7 - ARONSON (A.L.)
The effect of calcium and chromium chelates of Ethylenediaminetetraacetate (EDTA) on intestinal permeability and urinary hydroxyproline excretion in rats.
Fed. Proc., 1969, 28, 740.

- 8 - ARONSON (A.L.)
Les intoxications chimiques en pratique des animaux de compagnie.
In BISTNER (S.I.)
"Les urgences en pratique vétérinaire du chien et du chat"
Vigot, Paris, 1977, p. 227-247.
- 9 - ARONSON (A.L.), AHRENS (F.A.)
The mechanism of renal transport and excretion of ethylenediaminetetraacetate with interspecies comparisons.
Toxicol. appl. Pharmacol., 1971, 18, 1-9
- 10 - ARONSON (A.L.), HAMMOND (P.B.)
Effect of two chelating agents on the distribution and excretion of lead.
J. Pharmacol. exp. Ther., 1964, 146, 241-251.
- 11 - ARONSON (A.L.), HAMMOND (P.B.), STRAFUSS (A.C.)
Studies with calcium ethylenediaminetetraacetate in calves ; toxicity and use in bovine lead poisoning.
Toxicol. appl. Pharmacol., 1968, 12, 337-349.
- 12 - ARONSON (A.L.), ROGERSON (K.M.)
Effect of calcium and chromium chelates of ethylenediaminetetraacetate on intestinal permeability and collagen metabolism in the rat.
Toxicol. appl. Pharmacol., 1972, 21, 440-453.
- 13 - BARRON (E.S.G.), KALNITSKY (G.)
The inhibition of succinoxidase by heavy metals and its reactivation with dithiols.
Biochem. J., 1947, 41, 346-351.
- 14 - BARRON (E.S.G.), MILLER (Z.B.), MEYER (J.)
The effect of 2:3-dimercaptopropanol on the activity of enzymes and on the metabolism of tissues.
Biochem. J., 1947, 41, 78-82.
- 15 - BARRON (E.S.G.), MILLER (Z.B.), BARTLETT (G.R.)
MEYER (J.), SINGER (T.P.)
Reactivation by dithiols of enzymes inhibited by Lewisite.
Biochem., J., 1947, 41, 69-74.

- 16 - BAUER (R.O.), RULLO (F.R.), SPOONER (C.), WOODMAN (E.)
Acute and subacute toxicity of ethylene diamine tetra-
acetic acid (EDTA) salts.
Fed. Proc., 1952, 11, 321.
- 17 - BERLIN (M.), LEWANDER (T.)
Increased brain uptake of mercury caused by 2,3 -
dimercaptopropanol (BAL) in mice given mercuric
chloride.
Acta pharmacol. Toxicol., 1965, 22, 1-7.
- 18 - BERRY (A.P.)
Lead poisoning in a litter of five-week-old puppies.
Vet. Rec., 1966, 79, n° 3, 248.
- 19 - BERTRAN-CAPELLA (A.), HERNANDEZ-GUTIERREZ (F.),
CORBELLA (J.)
Intoxication au thallium.
Collection de Médecine légale et de toxicologie mé-
dicale.
Masson, Paris, 1972.
- 20 - BRAIDE (V.B.)
Renal ultrastructural changes induced by calcium
EDTA in rats.
Res. Vet. Sciences, 1976, 20, 295-301.
- 21 - BRAIDE (V.B.), ARONSON (A.L.)
Histopathology of Calcium EDTA toxicity.
Nigerian Veterinary Journal, 1973, 2, 55-61.
- 22 - BRAIDE (V.B.), ARONSON (A.L.)
Calcium ethylenediaminetetraacetate toxicity in the
rat : Sequential light-and electron-microscopic
studies on chelate-induced enteropathy.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 1974, 30, 52-62.
- 23 - BRAUN (H.A.), LUSKY (L.M.), CALVERY (H.O.)
The efficacy of 2,3 - dimercaptopropanol (BAL) in
the therapy of poisoning by compounds of antimony,
bismuth, chromium, mercury and nickel.
J. Pharmacol. exp. Ther. (suppl.), 1946, 87, 119-125

- 24 - BUCK (W.B.)
Toxic materials and neurologic diseases in cattle.
J. Amer. vet. med. Ass., 1975, 166, 222-226.
- 25 - BUCK (W.B.), OSWEILER (G.D.), VAN GELDER (G.A.)
"Clinical and diagnostic veterinary toxicology"
second edition, Kendall/Hunt publishing compagny,
Dubuque-Iowa, 1976, 380 p.
- 26 - CARPY (S.)
Inhibition de l'anhydrase carbonique érythrocytaire
bovine B par différents agents chélateurs à pH
7,4.
Biochim. biophys. Acta, 1968, 151, 245-259.
- 27 - CARROT (P.)
La thérapeutique par les chélateurs est-elle dan-
gereuse.
Thèse Méd., Paris, 1958.
- 28 - CASTELLINO (N.), ALOJ (S.)
Effects of calcium sodium ethylenediaminete-
traacetate on the kinetics of distribution and
excretion of lead in the rat.
Brit. J. Industr. Med., 1965, 22, 172-180.
- 29 - CENTRE NATIONAL INFORMATIONS TOXICOLOGIQUES
VÉTÉRINAIRES
"Notes de toxicologie vétérinaire"
Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, 1978, vol. 2,
n° 4, 239.
- 30 - CHENOWETH (M.B.)
The cardio-vascular actions of 2,3-dimercaptopro-
panol (BAL).
J. Pharmacol. exp. Ther. (suppl.), 1946, 87, 41-54

- 31- CHENOWETH (M.B.)
Chelation as a mechanism of pharmacological action.
Pharmacol. Rev., 1956, 8, 57-87.
- 32 - CHISOLM (J.J.)
The use of chelating agents in the treatment of
acute and chronic lead intoxication in childhood.
J. Pediat., 1968, 73, 1-38.
- 33 - CHVAPIL (M.), ARONSON (A.L.), PENG (Y.M.)
Relation between zinc and iron and peroxidation of
lipids in liver homogenate in Ca EDTA-treated rats.
Exp. mol. Path., 1974, 20, 216-227.
- 34 - CLARKE (E.C.G.)
Lead poisoning in small animals.
J. Small anim. Pract., 1973, 14, 183-193.
- 35 - CURRENT (J.V.), HALES (I.B.), DOBYNS (BM)
The effect of 2,3 dimercaptopropanol (BAL) on thyroid
function.
J. clin. Endocrin. Metab., 1960, 20, 13-20.
- 36 - DANIELLI (J.F.), DANIELLI (M.), FRASER (J.B.),
MITCHELL (P.D.)
BAL-INTRAV : a new non-toxic thiol for intravenous
injection in arsenical poisoning.
Biochem. J., 1947, 41, 325-333.
- 37 - DIPALMA (J.R.)
Drill's pharmacology in Medicine.
Fourth Edition, Mac Graw-Hill Book Compagny,
New York, 1971, 1920 p.
- 38 - DOOLAN (P.D.), SCHWARTZ (S.L.), HAYES (J.R.),
MULLEN (J.C.), CUMMINGS (N.B.)
An evaluation of the nephrotoxicity of ethylenediami-
netetraacetate and diethylenetriaminepentaacetate in
the rat.
Toxicol. appl. Pharmacol., 1967, 10, 481-500

- 39 - DURLACHER (S.H.), BUNTING (H.), HARRISON (H.E.),
ORDWAY (N.K.), ALBRINK (W.S.)
The toxicological action of 2,3-dimercaptopropanol
(BAL)
J. Pharmacol. exp. Ther. (suppl.), 1946, 87, 28-32.
- 40 - DWYER (F.P.), MELLOR (D.P.)
Chelating agents and metal chelates.
Academic Press Inc., New-York, 1964, 530 p.
- 41 - EBERL (R.), TAUSCH (G.), KLEIN (W.), KOCSIS (F.),
ALTMANN (H.)
Einfluss von D-Penicillamin auf die Semikonservative DNS-
Synthese und DNS-Reparatur.
Z. Rheumatol., 1974, 33, 148-151.
- 42 - ETTINGER (S.J.)
Textbook of veterinary internal medicine.
Vol. I ; W.B. Saunders Company, London, 1975, 822 p.
- 43 - EVRARD (M.)
Etude critique des accidents déterminés par l'usage
thérapeutique des sels d'EDTA comme chélateurs.
Thèse Méd., Paris, 1962.
- 44 - FABRE (J.)
Thérapeutique médicale.
Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1978, 1133 p.
- 45 - FITZSIMMONS (J.R.), KOZELKA (F.L.)
Effects of BAL on tissue distribution and excretion
of mercury in acute mercury poisoning.
J. Pharmacol. exp. Ther., 1950, 98, 8.
- 46 - FOREMAN (H.)
Use of calcium ethylenediaminetetraacetate in
treating heavy-metal poisoning.
Arch. industr. Hyg. occ. Med., 1953, 7, 137-147.

- 47 - FOREMAN (H.), FINNEGAN (C.), LUSHBAUGH (C.C.)
Nephrotoxic hazard from uncontrolled edathamil
calcium-disodium therapy.
J. Amer. Med. Ass., 1956, 160, 1042-1046.
- 48 - FOREMAN (H.), TRUJILLO (T.T.)
The metabolism of C¹⁴-labeled ethylenediaminetetra-
acetic acid in human beings.
J. Lab. Clin. Med., 1954, 43, 566-571.
- 49 - FOREMAN (H.), VIER (M.), MAGEE (M.)
The metabolism of C¹⁴-labeled ethylenediaminetetra-
acetic acid in the rat.
J. biol. chem., 1953, 203, 1045-1053.
- 50 - FORLAND (M.), PULLMAN (T.N.), LAVENDER (A.R.), AHO (I.)
The renal excretion of ethylenediaminetetraacetate in
the dog.
J. pharmacol. exp. Ther., 1966, 153, 142-147.
- 51 - FREEMAN (H.C.), STEVENS (G.N.), TAYLOR (I.F.)
Metal binding in chelation therapy : the crystal
structure of D-penicillaminatolead (II)
J. chem. Soc. chem. Commun., 1974, 366-367.
- 52 - FREJAVILLE (J.P.)
Généralités sur la chélation.
J. Europ. Toxicol., 1970, n° 1, 64-82.
- 53 - GERMUTH (F.G.), EAGLE (H.)
The efficacy of BAL (2,3-dimercaptopropanol) in the
treatment of experimental lead poisoning in rabbits.
J. pharmacol. exp. Ther., 1948, 92, 397-410.
- 54 - GIROUD (J.P.), MATHE (G.), MEYNIEL (G.)
Pharmacologie clinique. Bases de la thérapeutique.
Tome 1. Expansion scientifique française, Paris,
1978, 1220 p.

- 55 - GLOMME (J.), GUSTAVSON (K.H.)
Treatment of experimental acute mercury poisoning by
chelating agents BAL and EDTA.
Acta Med. Scand., 1959, 164, 175-182.
- 56 - GODFRAIN (J.C.), RICO (A.G.), BURGAT-SACAZE (V.)
Du traitement des intoxications aiguës.
Rev. Méd. Vet., 1973, 124, 203-226.
- 57 - GOLDBERG (A.), SMITH (J.A.), LOCHHEAD (A.C.)
Treatment of lead-poisoning with oral penicillamin.
Brit. med. J., 1963, 2, 1270-1275.
- 58 - GOODMAN (L.S.), GILMAN (A.)
The pharmacological basis of therapeutics.
The Mac Millan Publishing Company, New-York,
Fifth Edition, 1975, 1704 p.
- 59 - HAMMOND (P.B.)
The effect of chelating agents on the tissue
distribution and excretion of lead.
Toxicol. appl. Pharmacol., 1971, 18, 296-310.
- 60 - HAMMOND (P.B.)
The effects of D-penicillamine on the tissue distribution
and excretion of lead.
Toxicol. appl. Pharmacol., 1973, 26, 241-246.
- 61 - HAMMOND (P.B.), ARONSON (A.L.)
The mobilisation and excretion of lead in cattle :
A comparative study of various chelating agents.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1960, 88, 498-511.
- 62 - HAMMOND (P.B.), ARONSON (A.L.), OLSON (W.C.)
The mechanism of mobilisation of lead by ethylene-
diaminetetraacetate.
J. pharmacol. exp. Ther., 1967, 157, 196-206.

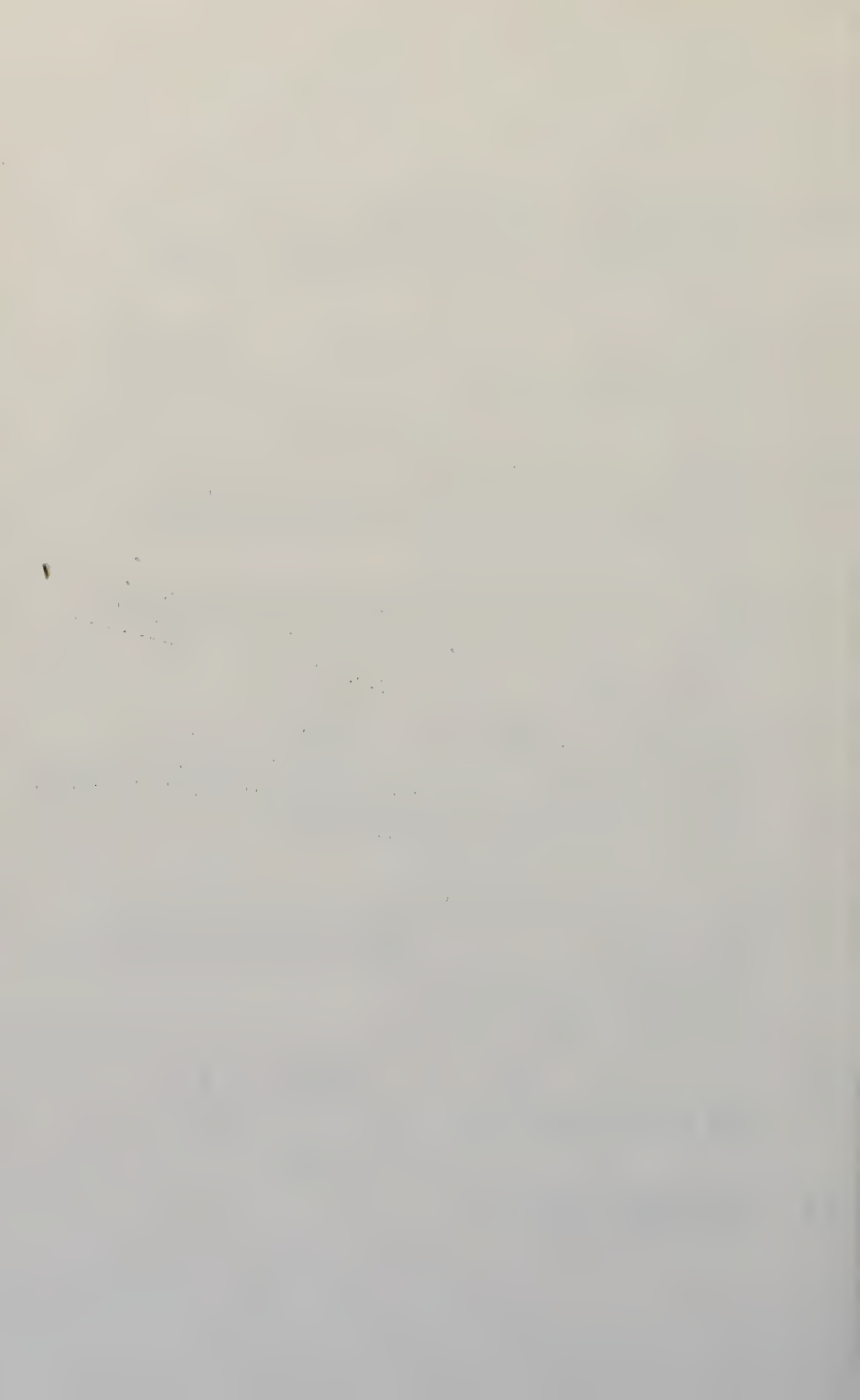
- 63 - HAMMOND (P.B.), SORENSEN (PH.D et D.K.)
Recent observations on the course and treatment of
bovine lead poisoning.
J. Amer. Vet. Med., Ass., 1957, 130, 23-25.
- 64 - HELLER (J.), VOSTAL (J.)
Renal excretion of calcium-disodium-ethylenedia-
minetetraacetic acid - A new tubular secretory
mechanism ?
Experientia, 1964, 20, 99-101.
- 65 - HENROTEAUX (M.)
Le saturnisme chez le chien.
Ann. Méd. Vét., 1977, 121, 169-174.
- 66 - HITCHCOCK (P.)
Effects of dithiols and other enzymes inhibitors on
blood vessels.
J. Pharmacol. exp. Ther. (suppl.), 1946, 87, 55-59.
- 67 - HOLM (L.W.), RHODE (E.A.), WHEAT (J.D.), FIRCH (GLADYS)
Treatment of acute lead poisoning in calves with
calcium disodium ethylenediaminetetraacetate.
J. Amer. Vet. Med. Ass., 1953, 123, 528-533.
- 68 - HOLM (L.W.), WHEAT (J.D.), RHODE (E.A.), FIRCH (GLADYS)
The treatment of chronic lead poisoning in horses
with calcium disodium ethylenediaminetetraacetate.
J. amer. vet. med. Ass., 1953, 123, 383-388.
- 69 - JULIEN (H.)
Intérêts comparés de l'EDTA calcique et de la D-
pénicillamine dans le traitement, le dépistage et la
prévention du saturnisme professionnel.
Thèse Méd., Lyon, 1968.

- 70a - KECK (G.)
Communications personnelles
- 70b - KECK (G.), PUYT (D.)
Toxicologie du plomb.
Le Point Vét., 1980, 10, n° 47, 25-33.
- 71 - KIRK (R.W.)
Current veterinary therapy VI.
Small animal practice.
W.B. Saunders Company, London, 1977, 1418 p.
- 72 - KOWALCZ YK (D.F.)
Lead poisoning in dogs at the University of Pennsylvania
Veterinary Hospital.
J. Amer. vet. med. Ass., 1976, 168, 428-432.
- 73 - KROP (S.)
The action of 2,3-dimercaptopropanol (BAL) and related
dithiols on the isolated skeletal muscle of the frog.
J. Pharmacol. exp. Ther. (suppl.), 1946, 87, 60-65.
- 74 - KUCHINSKAS (E.J.), ROSEN (Y.)
Metal chelates of DL-penicillamine.
Arch. Biochem. Biophys., 1962, 97, 370-372.
- 75 - LE BARS (H.), MOLLE (J.)
Les chelateurs en médecine vétérinaire.
Rev. Path. Gén. Phys. Clin., 1958, 58, 585-603.
- 76 - LEWIS (E.F.), MEIKLE (J.C.)
The treatment of acute lead poisoning in cattle with
calcium versenate.
Vet. Rec., 1956, 68, 98-99.
- 77 - LEWIS (E.F.), MEIKLE (J.C.)
Notes on the use of calcium disodium versenate in
heavy metal poisoning of livestock.
Brit. Vet. J., 1958, 114, 69-71.

- 78 - LIEGEOIS (F.), DERIVAUX (J.), DEPELCHIN (A.)
L'introduction saturnine chez les animaux.
Ann. Méd. Vét., 1961, 57-81.
- 79 - LONGCOPE (W.T.)
J. Pharmac. exp. Ther. (suppl.), 1946, 87, 4-5.
- 80 - LUND (A.)
The effect of various substances on the excretion
and the toxicity of thallium in the rat.
Acta. Pharmacol. Toxicol., 1956, 12, 260-268.
- 81 - Mc MULKIN (C.S.)
A review of lead poisoning in dogs.
Veterinary and Human Toxicology, 1978, 20, 13-14
- 82 - MEYER-JONES (L.), BOOTH (N.), Mc DONALD (L.E.)
Veterinary pharmacology and therapeutics.
Fourth Edition, Iowa state University Press, IOWA,
1978, 1380 p.
- 83 - MODELL (W.), CHENOWETH (M.B.), KROP (S.)
Toxicity of 2,3-dimercaptopropanol (BAL) in cats
J. Pharmacol. exp. Ther. (suppl.), 1946, 87, 33-40.
- 84 - OEHME (F.W.)
British Antilewisite (BAL), the classic heavy metal
antidote.
in OEHME : "Toxicity of heavy metals in the environ-
ment" part. 2, Marcel Dekker Inc., New York, 1979,
245 p., pp. 945-952.
- 85 - OHLSSON (W.J.L.)

Penicillamine as lead - chelating substance in man.
Brit. Med. J., 1962, 2, 1454-1456.

- 86 - PATZSCHKE (K.), WEGNER (L.A.)
Pharmakokinetische Untersuchungen nach
Applikation von ^{14}C -D-Penicillamin and Ratten.
Arzneim. Forsch., 1977, 27, 1152-1158.
- 87 - PELLERIN (F.)
Les chélateurs : emplois en analyse, en toxicologie,
et en thérapeutique.
Ann. Biol., clin., 1962, 20, 707-728.
- 88 - PERRAULT (M.), CLAVEL (B.)
La chélation - Ses applications thérapeutiques.
Rev. Path. gén. Phys. clin., 1958, 58, 519-553.
- 89 - PERRY (H.M.), PERRY (E.F.)
Normal concentrations of some trace metals in human
urine : changes produced by ethylenediaminetetra-
acetate.
J. Clin. Invest., 1959, 38, 1452-1463.
- 90 - PETERS (R.A.), SPRAY (G.M.), STOCKEN (L.A.)
COLLIE (C.H.), GRACE (M.A.), WHEATLEY (G.A.)
The use of British Anti-Lewisite containing radioactive
sulphur for metabolism investigations.
Biochem J., 1947, 41, 370-373.
- 91 - PETERS (R.A.), STOCKEN (L.A.)
Preparation and pharmacological properties of 4-
hydroxymethyl - 2 - (3'-amino-4'-hydroxyphenyl)-
1:3-dithio-2-arsacyclopentane.
(Mapharside-BAL compound)
Biochem. J., 1947, 41, 53-56.
- 92 - PETTIT (G.D.), HOLM (L.W.), RUSHWORTH (W.E.)
Lead poisoning in a dog.
J. Amer. vet. med. Ass., 1956, 128, 295-297.
- 93 - PHARMACOPEE FRANCAISE
IX édition, 1976.



- 94 - PLANAS-BOHNE (F.)
On the metabolism of D-penicillamine.
Z. Naturforsch., 1973, 28, 174.
- 95 - POMMEY (B.)
Les indications actuelles de la pénicillamine.
Thérapie, 1967, XXII, 739-755.
- 96 - RENOUX (M.), MIKOL (C.)
Chélation.
Press. Méd., 1964, 72, 3117-3119.
- 97 - REUBER (M.D.)
Hepatic lesions in young rats given calcium disodium edetate.
Toxicol. appl. Pharmacol., 1967, 11, 321-326.
- 98 - REUBER (M.D.), BRADLEY (J.E.)
Acute versenate nephrosis occurring as the result of treatment for lead intoxication.
J. Amer. Med. Ass., 1960, 174, 263-269.
- 99 - REUBER (M.D.), SCHMIELER (G.C.)
Edetate kidney lesions in rats.
Arch. environm. Hlth, 1962, 5, 430-436.
- 100 - RIKER (W.F.)
The treatment of experimental arsenic poisoning with the dithiols.
J. Pharmacol. exp. Ther. (suppl.), 1946, 87, 66-71.
- 101 - RIKER (W.F.), ROSENFELD (G.)
The effect of 2,3-dimercaptopropanol (BAL) on the whole blood and plasma concentration of arsenic after mapharsen in cats.
J. Pharmac. exp. Ther. (suppl.), 1946, 87, 72-75.
- 102 - ROGERSON (K.M.), ARONSON (A.L.)
Effect of calcium ethylenediaminetetraacetate (Ca EDTA) on rat liver and kidney lysosomes.
Fed. Proc., 1973, 32, 279.

- 103 - RYDER (H.W.), CHOLAK (J.), KEHOE (R.A.)
Influence of dithiopropanol (BAL) in human lead metabolism.
Science, 1947, 106, 63-64.
- 104 - SCHWARTZ (S.L.), HAYES (J.R.), IDE (R.S.), JOHNSON (C.B.), DOOLAN (P.D.)
Studies of the nephrotoxicity of ethylenediaminetetraacetic acid.
Biochem. Pharmacol., 1966, 15, 377-389.
- 105 - SCHWARTZ (S.L.), JOHNSON (C.B.), HAYES (J.R.), DOOLAN (P.D.)
Subcellular localization of ethylenediaminetetraacetate in the proximal tubular cells of the rat kidney.
Biochem. Pharmacol., 1967, 16, 2413-2419.
- 106 - SCOTT (H.M.)
Lead poisoning in small animals.
Vet. Rec., 1963, 75, 830-833.
- 107 - SELANDER (S.)
Treatment of lead poisoning : a comparison between the effects of sodium calcium edetate and penicillamine administered orally and intravenously.
Brit. J. industr. Med., 1967, 24, 272-282.
- 108 - SIMPSON (S.D.), YOUNG (L.)
Biochemical studies on toxic agents :
I - Experiments with radioactive 2:3 - dimercapto-
propanol (British Anti-Lewisite)
Biochem. J., 1950, 46, 634-640.
- 109 - SOFFER (A.), TORIBARA (T.)
Changes in serum and spinal fluid calcium effected by disodium ethylenediaminetetraacetate.
J. Lab. clin. Med., 1961, 58, 542-547.
- 110 - SPENCER (H.)
Studies on the effects of chelating agents in man.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1960, 88, 435-449.

- 111 - SPRAY (G.H.)
The effect of injected British Anti-Lewisite on urinary
sulfur and glucuronic acid fractions.
Biochem. J., 1947, 41, 366-370.
- 112 - SPRAY (G.H.), STOCKEN (L.A.), THOMPSON (R.H.S.)
Further investigations on the metabolism of 2:3
dimercaptopropanol.
Biochem. J., 1947, 41, 362-366.
- 113 - STACY (B.D.), THORNBURN (G.D.)
Chromium-51 ethylenediaminetetraacetate for estima-
tion of glomerular filtration rate.
Science, 1966, 152, 1076-1077.
- 114 - STOCKEN (L.A.)
British Anti-Lewisite as an antidote for acute
mercury poisoning.
Biochem. J., 1947, 41, 358-360.
- 115 - STOCKEN (L.A.), THOMPSON (R.H.S.)
British Anti-Lewisite :
2 - Dithiol compounds as antidote for arsenic.
Biochem. J., 1946, 40, 535-548.
- 116 - STOCKEN (L.A.), THOMPSON (R.H.S.)
British Anti-Lewisite :
3 - Arsenic and thiol excretion in animals after
treatment of Lewisite burns.
Biochem. J., 1946, 40, 548-554.
- 117 - STOCKEN (L.A.), THOMPSON (R.H.S.)
Reactions of British Anti-Lewisite with arsenic and
other metals in living systems.
Physiol. Rev., 1949, 29, 168-194.
- 118 - SZABUNIEWICZ (M.), BAILEY (E.M.), WIERSIG (D.O.)
Treatment of some common poisoning in animals.
Vet. med. small Anim. clin., 1971, 66, 1197-1205.

- 119 - TAYLOR (D.M.), JONES (J.D.)
Effects of ethylenediaminetetraacetate and diethylenetriaminepentaacetate of DNA synthesis in kidney and intestinal mucosa of folate treated rats.
Biochem. Pharmacol., 1972, 21, 3313-3315.
- 120- TEISINGER (J.), LUSTINEC (K.), SRBOVA (J.)
Effect of edathamil calcium-disodium on retention of lead in the liver.
A.M.A. Arch. industr. Hlth, 1958, 17, 302-306.
- 121 - TEISINGER (J.), ZUMANOVA (R.), ZEZULA (I)
Effect of edathamil calcium-disodium on the lead content of red blood cells and blood proteins.
A.M.A. Arch. industr. Hlth, 1958, 17, 295-301.
- 122 - THOMPSON (R.H.S.), WHITTAKER (V.P.)
Antidotal activity of British Anti-Lewisite against compounds of antimony, gold and mercury.
Biochem., J., 1947, 41, 342-346.
- 123 - TODD (J.R.)
Notes on the use of calcium versenate in acute lead poisoning.
Vet. Rec., 1957, 69, 31-32.
- 124 - TRUHAUT (R.), BOUDENE (CL.), JOUANY (J.M.)
Recherches sur les effets détoxifiants de certains chélateurs après intoxication du rein isolé de lapin par des sels de mercure.
Ann. Biol. clin., 1968, 26, 1267-1273.
- 125 - TURMEL (R.)
Contribution à l'étude de l'intoxication par le plomb et de son traitement par les chélateurs.
Thèse Méd. Vét., Alfort, 1959.

- 126 - WATERS (L.L.), STOCK (C.)
BAL (British Anti-Lewisite)
Science, 1945, 102, 601-606.
- 127 - WEBB (E.C.), VAN HEYNINGEN (R.)
The action of British Anti-Lewisite (BAL) on enzyme systems.
Biochem. J., 1947, 41, 74-78.
- 128 - WILSON (M.R.), LEWIS (G.)
Lead poisoning in dogs.
Vet. Rec., 1963, 75, 787-790.
- 129 - ZOOK (B.C.)
Lead poisoning in urban dogs.
Clin. Toxicol., 1973, 6, 377-378.
- 130 - ZOOK (B.C.), CARPENTER (J.L.), LEEDS (E.B.)
Lead poisoning in dogs.
J. Amer. vet. med. Ass., 1969, 155, 1329-1346.
- 131 - ZOOK (B.C.), KOPITO (M.S.), CARPENTER (J.L.),
CRAMER (D.V.), SHWACHMAN (H.)
Lead poisoning in dogs : analysis of blood, urine,
hair and liver for lead.
Amer. J. Vet. Res., 1972, 33, 903-909.

I. C. VAUBECOUR

l'imprimerie des étudiants lyonnais

11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85



I. C. VAUBECOUR
l'Imprimerie des étudiants lyonnais
11 et 13 Rue Vaubecour
LYON 69002 - Tél. 42 - 45 - 85